

Silybum marianum και ηπατικές παθήσεις

Ιωάννα Σταυρακάκη, Φαρμακοποιός



Εισαγωγή - Ονομασίες

Το *Silybum marianum* (L.) Gaertner ανήκει στην οικογένεια Asteraceae (Compositae) ή αλλιώς στα σύνθετα φυτά. Είναι μία πόα, που είναι γνωστή από την αρχαιότητα για τη δράση της σε ηπατικές παθήσεις, παθήσεις της χολής, καθώς και ως ηπατοπροστατευτικό σε δηλητηριάσεις από χημικές και περιβαλλοντικές τοξίνες, δαγκώματα φιδιών, τσιμπήματα εντόμων, δηλητηριώδημανιτάρια και λήψη υπερβολικής ποσότητας οινοπνεύματος. Σήμερα είναι το πιο μελετημένο φυτό για τη θεραπεία ηπατοπαθειών με πάνω από 450 δημοσιεύσεις.

Το φυτό αναφέρεται και ως *Carduus marianus* L., αλλά και ως *Mariana lacteal* Hill. Κάποιες από τις πιο κοινές ονομασίες του σε παγκόσμιο επίπεδο είναι Milk thistle, Mary's thistle, blessed milk thistle, holy thistle, lady's thistle, Silybe de Marie και Chardon-Marie (Euro+Med Plantbase, www.ars-grin.gov). Στην Ελλάδα είναι γνωστό με το όνομα γαϊδουράγκαθο, αλλά και ως κουφάγκαθο, αγκάθι και αγκάβατος (www.kynigos.net.gr, www.mani.org.gr/hlorida). Επίσης, έχει επικρατήσει και η ονομασία «Σίλυβο».

Το όνομα «Milk thistle» αναφέρεται στις χαρακτηριστικές άσπρες λωρίδες κατά μήκος των νεύρων των φύλλων του φυτού, ενώ στη Γερμανία όπου το φυτό περιγράφεται ως θρησκευτικό σύμβολο, οι άσπρες κηλίδες αναφέρονται ως σταγόνες του γάλακτος της Παρθένου Μαρίας. Το ίδιο το όνομα "*marianum*" δείχνει την συμβολική σχέση του φυτού με την Παναγία. Μάλιστα σύμφωνα με την παράδοση, η Παναγία φεύγοντας από την Αίγυπτο έφαχνε ένα μέρος να θηλάσει το Χριστό και το μόνο καταφύγιο που βρήκε ήταν ένα κλήμα από το αγκαθωτό *Silybum marianum* (AHRQ Evidence Report). Τέλος, η ονομασία "Silybum" δόθηκε από τον Διοσκουρίδη για να περιγράψει έναν αριθμό βρώσιμων φυτών με αγκαθωτά

φύλλα, αλλά σήμερα έχει επικρατήσει για το *Silybum marianum*, καθώς για ένα άλλο είδος που φύεται επίσης στην περιοχή της Μεσογείου.

Βοτανική Περιγραφή – Γεωγραφική εξάπλωση του φυτού



Το φυτό είναι μονοετής ή διετής αγκαθωτή πόα, ύψους έως 1,5 μέτρα και ανήκει στην οικογένεια Asteraceae, . Οι μίσχοι είναι λείοι, απλοί ή ελαφρώς διακλαδισμένοι. Τα φύλλα είναι εναλλασόμενα, με παρυφές οδοντωτές, ανοιχτοπράσινα με άσπρα νεύρα. Τα κατώτερα είναι έμμισχα, έλλοβα, μήκους έως 50 εκ., ενώ τα ανώτερα είναι άμισχα και μικρότερα σε μέγεθος. Τα κεφάλια είναι μεγάλα, διαμέτρου 4-8εκ. και περιβάλλονται από πολυάριθμα βράκτια, ωειδή, με αγκαθωτές παρυφές, που καταλήγουν σε μακρύ, βελονοειδές εξάρτημα (Tutin et al, 1976, www.mani.org.gr/hlorida).

Τα σωληνοειδή ανθίδια είναι κόκκινα – ιώδη (www.mani.org.gr/hlorida). Το ώριμο φυτό έχει μεγάλα, έντονα μωβ λουλούδια και μία πληθώρα από

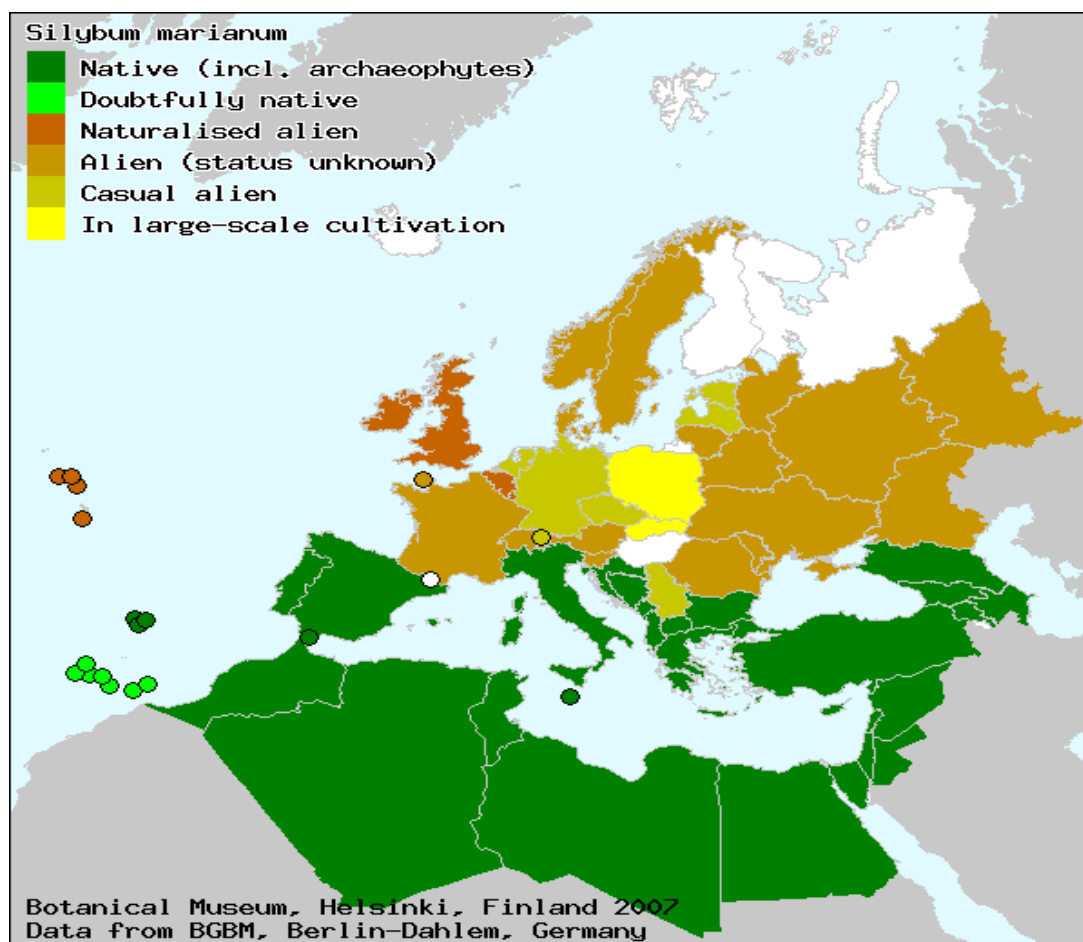
αγκάθια. Αυτό το χαρακτηριστικό οδηγεί στην χρησιμοποίησή του σε μερικά μέρη ως συρματοπλέγμα (Flora et al, 1998). Οι καρποί, οι οποίοι αποτελούν και τη δρόγη του φυτού, έχουν σκληρό περίβλημα και είναι 6-8mm σε μήκος, γυαλιστεροί, μαύροι με γκριζες κηλίδες. Η κεφαλή τους αποτελείται από άσπρα, τραχιά τριχίδια ενωμένα χαμηλά σε ένα δαχτυλίδι (Tutin et al, 1976) Η συλλογή των καρπών γίνεται την περίοδο Ιουλίου – Αυγούστου μετά την ωρίμανσή τους (www.herbs.org).



Τα άνθη είναι ερμαφρόδιτα και γονιμοποιούνται με τη βοήθεια των μελισσών. Το φυτό έχει φύλλα όλο το χρόνο και ανθίζει

συνήθως από τον Ιούλιο μέχρι τον Αύγουστο, ενώ οι καρποί ωριμάζουν από τον Αύγουστο μέχρι τον Οκτώβριο. Το φυτό δεν μπορεί να αναπτυχθεί υπό σκιά και απαιτεί ξηρό ή υγρό έδαφος. Μπορεί να αντέξει δυνατούς ανέμους, αλλά όχι έκθεση σε θαλασσινό νερό. (www.pfaf.org/database).

Το *Silybum marianum* είναι φυτό που βρίσκεται κυρίως στις άκρες από δρόμους, σε μέρη ακαλλιέργητα, αλλά και σε καλλιεργούμενο έδαφος. Απαντάται κυρίως στην περιοχή της Μεσογείου και στην νοτιοδυτική Ευρώπη. Καλλιεργείται ως καλλωπιστικό φυτό και είναι αυτοφυές σε ένα μεγάλο μέρος της Ευρώπης (Tutin et al, 1976). Είναι επίσης αυτοφυές στη βόρεια Αφρική και αναπτύσσεται σε θερμές και ξηρές περιοχές. Είναι προστατευόμενο είδος στη Γερμανία και καλλιεργείται για ιατρικούς σκοπούς κυρίως στην βόρεια Αφρική και στη νότια Αμερική. Ανθίζει τον Ιούλιο και τον Αύγουστο στο γεωγραφικό πλάτος της Κεντρικής Ευρώπης (Schultz et al, 2001). Το *Silybum marianum* πρωτοεμφανίστηκε στη Βόρεια Αμερική από τους Ευρωπαίους άποικους κατά τη μετανάστευσή τους, ενώ τώρα εντοπίζεται στις Ανατολικές Η.Π.Α., την Καλιφόρνια και τη Νότια Αμερική (Flora et al, 1998). Στη χώρα μας είναι ένα κοινό φυτό και απαντάται σε άγονα ή καλλιεργούμενα εδάφη με χαμηλό υψόμετρο.



(Πηγή: Euro+Med Plantbase Project)

Ιστορικά στοιχεία – Παραδοσιακές χρήσεις

Οι πρώτες ιστορικές αναφορές για το φυτό ήταν από το Θεόφραστο (4^{ος} αιώνας π.Χ.), ο οποίος περιέγραψε το φυτό με το όνομα «Πτέρνιξ», ενώ η επόμενη αναφορά είναι από το Διοσκουρίδη, στο σύγγραμά του «Περί Ὑγίης Ιατρικῆς» (*Materia medica*) όπου συνιστά το «μέγα κενταύριον», δηλαδή το γαϊδουράγκαθο για την επούλωση των πληγών. Σύμφωνα με τη μυθολογία ο Κένταυρος Χείρων κρατάει το μέγα κενταύριον στο χέρι, με το οποίο θεράπευσε την πληγή που του προκάλεσε ο Ηρακλής (3lyk-n-filad.att.sch.gr/secret/botana/). Επίσης ο Διοσκουρίδης συστήνει το αφέψημα του φυτού σε αυτούς που έχουν δαγκωθεί από φίδι. Ο Πλίνιος ο Πρεσβύτερος έγραψε ότι η ανάμιξη του χυμού του φυτού με μέλι είναι ευεργετική για τη χολή.



Η χρήση του *Silybum marianum* αναφέρεται συστηματικά σε όλες τις σημαντικές ιατρικές αναφορές βοτάνων κατά τη διάρκεια του Μεσαίωνα, παρόλο που πολλές ιατρικές γνώσεις είχαν εξαφανιστεί κατά την περίοδο αυτήν. Παραδείγματα τέτοιων αναφορών είναι από τον ηγούμενο Hildegarda von Bingen (1098-1179) και από τον Ιερώνυμο Bock (1593) (Kren, Walterowa, 2005). Στο τέλος του 16^{ου} αιώνα, ο άγγλος βοτανολόγος Nicholas Culpeper ανέφερε ότι είναι ένα εξαιρετικό φάρμακο για αποφράξεις της χολής και του σπλήνα, καθώς και ότι το έγχυμα από τη φρέσκια ρίζα και τα σπέρματα είναι θεραπευτικά για τον ίκτερο και για το σπάσιμο και την απώθηση της πέτρας (Flora et al, 1998, Ball et al, 2005).

Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, μία σχολή βοτανολόγων θεραπευτών, οι επονομαζόμενοι «Εκλεκτικοί», χρησιμοποιούσαν το εκχύλισμα του φυτού για την «ηπατική συμφόρηση», για τους κισσούς, για διαταραχές της εμμήνου ρύσης, καθώς και για ανωμαλίες του σπλήνα και των νεφρών (Flora et al, 1998).

Το ιατρικό ενδιαφέρον για τη σιλυμαρίνη μειώθηκε μέχρι τη δεκαετία του 1960, όταν ερευνητικές μελέτες κυρίως στη Γερμανία, ξαναέφεραν την προσοχή στο *Silybum marianum* και στα συστατικά του, για την αντιμετώπιση οξείας και χρόνιας ηπατικής ασθένειας και γενικότερα σαν ηπατοπροστατευτικό παράγοντα για την πρόληψη τοξικού τραύματος στο ήπαρ (Ball et al, 2005).

Οι διάφορες πηγές αναφέρουν το *Silybum marianum*, όχι μόνο για τη δράση τους σε ηπατικές παθήσεις και παθήσεις της χολής, αλλά και ως διεγερτικό της παραγωγής γάλακτος, ως χολαγωγό, ως αντικαταθλιπτικό και ως αντίδοτο σε δηλητηριάσεις από το δηλητηριώδες μανιτάρι *Amanita muscaria* και άλλες τοξίνες του περιβάλλοντος. Επίσης, οι τρυφεροί ανθοφόροι βλαστοί και τα φύλλα τρώγονται μαγειρεμένοι ή ωμοί και θεωρούνται διουρητικοί, χολαγωγοί και τονωτικοί (www.kynigos.net.gr). Τα άνθη, τα φύλλα, η ρίζα και ο μίσχος του φυτού είναι βρώσιμα, ενώ από τους καρπούς του μπορεί να βγει καλής ποιότητας λάδι. Οι ψημένοι καρποί είναι υποκατάστατο του καφέ (www.pfaf.org/database).

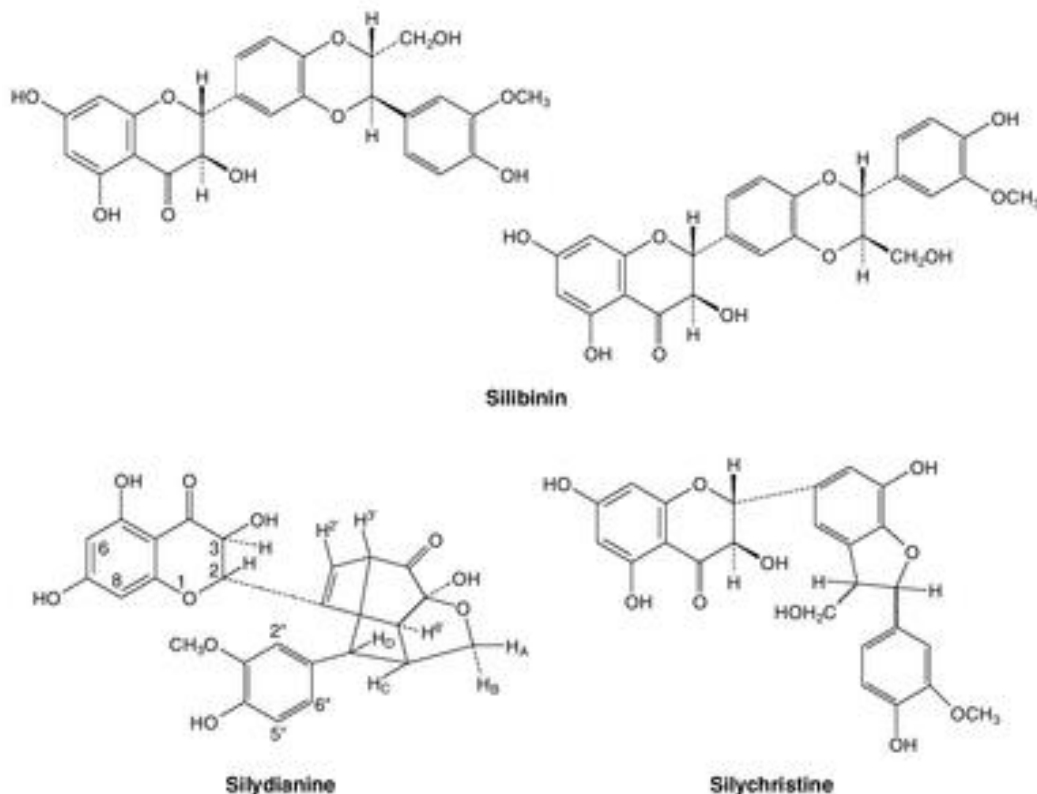
Σύμφωνα με μία έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε Ηπατολογική Κλινική της Αμερικής, το 31% των ασθενών χρησιμοποιούσε μη συνταγογραφούμενα «εναλλακτικά» φάρμακα για τη θεραπεία των ηπατικών ασθενειών τους. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο από αυτά ήταν το *Silybum marianum* (Flora et al, 1998). Γενικά πρόσφατες έρευνες στην Ευρώπη και στην Αμερική έχουν δείξει μία απότομη αύξηση στη χρήση φυτοθεραπευτικών σκευασμάτων μέσα σε λίγα χρόνια και σύμφωνα μ'αυτές περίπου 65% των ασθενών με ηπατικές ασθένειες λαμβάνουν φυτικά παρασκευάσματα. Είναι χαρακτηριστικό ότι στη Γερμανία η αγορά της σιλυμαρίνης, δηλαδή του σκευάσματος από το εκχύλισμα του φυτού *Silybum marianum* φθάνει στα \$180 εκατομμύρια ετησίως (Stickel et al, 2007), ενώ το 2001, το επονομαζόμενο milk thistle ήταν το 12^ο στα 20 πιο διαδομένα φυτοθεραπευτικά σκευάσματα που πωλούνται στην αγορά των Η.Π.Α. (Ball et al, 2005).

Χημικά συστατικά

Η δρόγη αποτελείται από τα σπέρματα του φυτού, τα οποία είναι 6-7mm σε μήκος και 3mm σε πλάτος με μία γυαλιστερή, μαύρη-καφέ προς γκριζα φλούδα. Οι φρεσκοκομμένοι καρποί έχουν οσμή που μοιάζει με κακάο και ελαιώδη γεύση. Περιέχουν σε ποσοστό 15-30% λιπαρά έλαια και περίπου 20-30% πρωτεϊνών. Τα πραγματικά ενεργά συστατικά αποτελούν μόνο περίπου 2-3% από την ξηρή δρόγη (Schultz et al, 2001).

Το ενεργό συστατικό του φυτού είναι η σιλυμαρίνη, η οποία είναι ένα τυποποιημένο εκχύλισμα των σπερμάτων του *Silybum marianum*, το οποίο περιέχει περίπου 70-80% από φλαβονολιγνάνες. Το κύριο συστατικό της σιλυμαρίνης είναι η σιλιβίνη, συνώνυμο της σιλιβινίνης. Εκτός από τη σιλιβίνη, που είναι ένα μίγμα από δύο διαστεροϊσομερή Α και Β σε περίπου 1:1 αναλογία, στη σιλυμαρίνη υπάρχουν αξιοσημείωτες ποσότητες από άλλες φλαβονολιγνάνες, κυρίως ισοσιλιβίνη, δεϋδροσιλιβίνη, σιλυχριστίνη, σιλυδιανίνη και μερικά φλαβονοειδή, κυρίως η ταξιφολίνη. Οι άσπρες ποικιλίες του φυτού επιπρόσθετα περιέχουν 3-

δεοξυφλαβονολιγάνες, όπως σιλανδρίνη, σιλυμονίνη, σιλυχερμίνη και νεοσιλυχερμίνη A και B (Scott Luper,N.D., 1998). Άλλες ουσίες που περιέχει το εκχύλισμα είναι τυραμίνη, ισταμίνη, αιθέρια έλαια, λιπίδια, σάκχαρα, αλκαλοειδή, σαπωνίνες, κολλώδεις ουσίες, οργανικά οξέα, βιταμίνες C, E και K, όπως και άλλα φλαβονοειδή, όπως κερκετίνη, ταξιφολίνη και δεϋδροκεμφερόλη (Ball et al, 2005).



Medscape  <http://www.medscape.com>

Η σιλυμαρίνη βρίσκεται στο σύνολο του φυτού αλλά κυρίως συγκεντρώνεται στους καρπούς και τα σπέρματα. Τα σπέρματα του *Silybum* περιέχουν επίσης μπεταΐνη (αποδεδειγμένα ηπατοπροστατευτική ουσία) και λιπαρά οξέα, που πιθανόν συμβάλλουν στις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της σιλυμαρίνης (Scott Luper,N.D., 1998).

Η σιλυμαρίνη δεν είναι ευδιάλυτη στο νερό και έτσι δεν μπορεί να χορηγηθεί σε αφέψημα. Συνήθως χορηγείται σαν, τυποποιημένο εκχύλισμα σε κάψουλες (Scott Luper,N.D., 1998). Περίπου το 20-50% της σιλυμαρίνης απορροφάται μετά χορήγηση από το στόμα στους ανθρώπους. Άσχετα με τον τρόπο χορήγησης, περίπου το 80% της δόσης εκκρίνεται από την χολή, περίπου το 10% εισάγεται στην εντεροηπατική κυκλοφορία. Με συνεχόμενη χρήση, τα επίπεδα της σιλιβινίνης στο αίμα φθάνουν σε ισορροπία μετά από μόνο μία μέρα. Το ποσοστό απορρόφησης εξαρτάται από τη γαληνική μορφή που θα χρησιμοποιηθεί και μπορεί

να ποικίλει από έναν παράγοντα τουλάχιστον 2 ανάμεσα σε δύο διαφορετικά προϊόντα του εμπορίου (Rational Phytotherapy, 2001). Τέλος, ο χρόνος ημιζωής της σιλυμαρίνης είναι 6-8 ώρες (Scott Luper,N.D., 1998) Προσπάθειες που έγιναν για να αυξήσουν την εντερική απορρόφηση της σιλιβινίνης κατέληξαν στο συνδυασμό της με φωσφατιδυλοχολίνη, ο οποίος οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσής της στη χολή (Flora et al, 1998).

Φαρμακολογικές δράσεις

Η σιλυμαρίνη έχει αναφερθεί ως προστατευτικό των ηπατικών κυττάρων από ένα πλήθος τοξικών ουσιών, όπως η ακεταμινοφαίνη, η αιθανόλη και η D-γαλακτοζαμίνη. Επίσης έχει βρεθεί η ηπατοπροστατευτική της δράση από ισχαιμικό τραυματισμό, ακτινοβολία, τοξικότητα του σιδήρου και ιική ηπατίτιδα (Scott Luper,N.D., 1998).

Οι φαρμακολογικοί μηχανισμοί που προσδίδουν στη σιλυμαρίνη την ηπατοπροστατευτική της δράση ποικίλουν και περιλαμβάνουν την αντιοξειδωτική δράση, την αντι-λιπιδαιμική υπεροξειδωση και την προστασία απέναντι στην ελάτπωση της γλουταθειόνης. Έχει βρεθεί ότι η σιλυμαρίνη εμποδίζει το σχηματισμό των λευκοτριενίων από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα στο ήπαρ, μέσω της αναστολής του ενζύμου λιποοξυγενάση. Αυτά τα λευκοτριένια είναι από τις πιο βλαβερές χημικές ουσίες που βρίσκονται στον ανθρώπινο οργανισμό (Scott Luper,N.D., 1998, Flora et al, 1998).

Οι μελέτες έχουν επίσης φανερώσει ότι η σιλυμαρίνη αυξάνει την πρωτεϊνοσύνθεση των ηπατοκυττάρων, ενεργοποιώντας τη δράση της ριβοσωμικής RNA πολυμεράσης, μειώνει τη δράση των διεγερτών των όγκων, σταθεροποιεί τα μαστοκύτταρα, ρυθμίζει τις λειτουργίες του ανοσοποιητικού και έχει αντιφλεγμονώδεις και αντιιινδιακές ιδιότητες (Scott Luper,N.D., 1998).

Τα τελευταία χρόνια η σιλυμαρίνη και ειδικότερα η σιλιβίνη, απέσπασαν την προσοχή λόγω άλλων θετικών ενεργειών τους, που δεν είναι σχετικές με την ηπατοπροστατευτική και αντιοξειδωτική τους δράση (κατά των ελευθέρων ριζών). Αυτές είναι κυρίως αντικαρκινικές και χημειοπροστατευτικές ιδιότητες, όπως και η μείωση της χοληστερίνης, η καρδιοπροστατευτική και η νευροπροστατευτική τους δράση. Λόγω αυτών των ιδιοτήτων τους, η χρήση τους έχει αρχίσει να επεκτείνεται και σε άλλα όργανα, εκτός από το ήπαρ και το γαστρεντερικό σύστημα. Η σιλυβίνη φαίνεται να είναι ευεργετική στη θεραπεία προβλημάτων του παγκρέατος, καθώς και στην εξισορρόπηση της υπεργλυκαιμίας, σε θεραπεία προβλημάτων των πνευμόνων και των νεφρών, διαφόρων προβλημάτων του προστάτη όπως το αδενοκαρκίνωμα και τέλος στη δερματολογία και στα καλλυντικά. Όλα αυτά συνδέονται με την

ανακάλυψη πληθώρας καινούριων δράσεων της σιλυβίνης και των παραγώγων της σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο, όπως π.χ. οιστρογονική δράση, μεταβολή των μεταφορέων των φαρμάκων (π.χ. P-γλυκοπρωτεΐνη) και ειδική δράση στην έκφραση του DNA, για παράδειγμα, μέσω της καταστολής του παράγοντα NF-κB. Αυτές οι ανακαλύψεις συνδέονται επίσης με την εξέλιξη της σιλυβίνης χημικά και φαρμακολογικά, π.χ. με το διαχωρισμό και την εύρεση της δομής των διαστεροεισομερών της και τη σύνθεση νέων παραγώγων με καλύτερες ή διαφορετικές φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές παραμέτρους (Kren et al, 2005).

Μηχανισμοί δράσης στο ήπαρ

1. Αντιτοξική δράση

Σήμερα, η κυριότερη ένδειξη της σιλυμαρίνης είναι για τη θεραπεία της δηλητηρίασης από το μανιτάρι *Amanita phalloides*. Το γένος *Amanita* περιέχει κάποια από τα πιο δηλητηριώδη μανιτάρια που υπάρχουν. Αυτά διαθέτουν δύο ιδιαίτερα δραστικές ηπατοτοξίνες, την αμανιτίνη και την φαλλοϊδίνη (η LD₅₀ της αμανιτίνης είναι 0,1mg/kg σωματικού βάρους). Η σιλυμαρίνη αποτελεί τη βάση για το μοναδικό αντίδοτο που υπάρχει για τη δηλητηρίαση από *Amanita*, όπου δρα σαν ηπατοπροστατευτικό μέσα από διάφορους μηχανισμούς:

- Διακοπή της εντεροηπατικής κυκλοφορίας της τοξίνης των ηπατοκυττάρων α-αμανιτίνης
- Παρεμπόδιση της σύνδεσης της φαλλοϊδίνης και της α-αμανιτίνης με τις μεμβράνες των ηπατοκυττάρων, και
- Ανταγωνισμός με την α-αμανιτίνη για τους τρανσμεμβρανικούς μεταφορείς, αποτρέποντας έτσι την είσοδό της στα ηπατοκύτταρα (Scott Luper, N.D., 1998, Stickel et al, 2007) .

Εκτός από την ηπατοτοξικότητα από τους μύκητες του γένους *Amanita*, η σιλυμαρίνη έχει δείξει ευεργετική δράση, απέναντι σε διάφορες άλλες ηπατοτοξίνες. Έχει αποδειχθεί ότι σε χρόνια δηλητηρίαση από CCl₄ (τετραχλωράνθρακα) σε αρουραίους η σιλυμαρίνη απέτρεψε την ίνωση και την κίρρωση που πειραματικά παράγει ο CCl₄, ενώ οι δείκτες της καταστροφής του ήπατος και της λιπιδικής υπεροξειδωσης, είχαν επίσης ρυθμιστεί μετά την χρήση της ουσίας. Πιο συγκεκριμένα, η θεραπεία με σιλυμαρίνη προστάτευσε απόλυτα απέναντι στην επικίνδυνη αύξηση των μεμβρανικών ποσοστών της χοληστερόλης/φωσφολιπιδίων και σφινγκομυελίνης/φωσφατιδυλοχολίνης. Σε οξύ τραυματισμό του ήπατος, ο CCl₄ αύξησε τη λιπιδιακή υπεροξειδωση και ανατάραξε τα ποσοστά των φωσφολιπιδίων στην πλασματική μεμβράνη, ενώ η σιλυμαρίνη βελτίωσε τη δραστηριότητα της μεμβράνης με την παρεμπόδιση

της λιπιδικής υπεροξειδωσης και κυρίως ρυθμίζοντας το περιεχόμενο της φωσφατιδυλαιθυλενολαμίνης. Από την άλλη, όταν η σιλυμαρίνη χορηγήθηκε για να αναστρέψει κίρρωση που είχε προκληθεί από CCl₄, τα αποτελέσματα δεν ήταν θετικά, δείχνοντας ότι η ουσία είναι αποτελεσματική στην πρόληψη του τραυματισμού του ήπατος, αλλά όχι στην αναστροφή μιας ήδη υπάρχουσας κίρρωσης (Muriel et al, 2007).

Η σιλυμαρίνη παρεμποδίζει την τοξικότητα της παρακεταμόλης (ακεταμινοφαίνης) με αναστολή του οξειδωτικού στρες και κυρίως της λιπιδικής υπεροξειδωσης, και έτσι μειώνοντας το ποσοστό του τοξικού δραστικού μεταβολίτη NAPQI που δημιουργείται από την παρακεταμόλη. Σαν αποτέλεσμα αυτής της δράσης, η γλουταθειόνη (GSH) του οργανισμού είναι αρκετή για να περιορίσει τον μεταβολίτη της παρακεταμόλης NAPQI, με αποτέλεσμα οι ενζυμικοί δείκτες του ήπατος να παραμένουν στις φυσιολογικές τιμές. Τέλος η σιλυμαρίνη έχει δείξει θετικές δράσεις σε δηλητηρίαση από αιθανόλη, ισχαιμία, ακτινοβολία και ιική ηπατίτιδα (Muriel et al, 2007).

2. Αναγεννητική δράση

Η σιλυμαρίνη αντλεί τις θεραπευτικές της ιδιότητες από την ικανότητα, κυρίως του κλάσματος της σιλυβίνης, να διεγείρει την αναγέννηση των ηπατικών κυττάρων. Πιο συγκεκριμένα, η αναγεννητική ικανότητα ενός ιστού βασίζεται στην ενεργοποίηση του κυτταρικού μεταβολισμού και στη σύνθεση των μακρομορίων. Ο μηχανισμός της διέγερσης της πρωτεϊνικής σύνθεσης βασίζεται στην ικανότητα της σιλυβίνης να συνδέεται σε μια υπομονάδα της RNA πολυμεράσης του πυρήνα, παίρνοντας τη θέση από έναν ενδοκυττάριο ρυθμιστή. Αυτό οδηγεί σε μία αύξηση στο σχηματισμό των ριβοσωμάτων και, σαν ένα δευτερογενές αποτέλεσμα, στην αύξηση της κυτταρικής πρωτεϊνικής σύνθεσης (Schultz et al, 2001).

Για την εκτίμηση των φαρμάκων που περιέχουν σιλυβινίνη, είναι σημαντικό να λάβουμε υπ' όψιν ότι η σιλυβινίνη δεν προστατεύει το ήπαρ μόνο όταν χορηγείται προφυλακτικά, αλλά επίσης δρα θεραπευτικά προάγοντας την αναγέννηση των κυττάρων που είναι ήδη τραυματισμένα. Είναι επίσης αξιοσημείωτο ότι η σιλυβίνη ασκεί την αναγεννητική της δράση σε περίπου 10 φορές χαμηλότερη συγκέντρωση από ότι χρειάζεται για την αντιηπατοτοξική της δράση στις μεμβράνες των ηπατοκυττάρων και ότι η αναγεννητική της δράση είναι λιγότερο ειδική. Η αναγεννητική δράση της σιλυβινίνης είναι υπεύθυνη για την κλινική επιτάχυνση που παρατηρείται στην αναγέννηση των κυττάρων του ήπατος, μετά από χορήγηση σκευασμάτων σιλυμαρίνης (Schultz et al, 2001).

3.Δράση κατά της ίνωσης

Η ίνωση παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ηπατικής κίρρωσης. Ένας αριθμός από καλά σχεδιασμένες πειραματικές μελέτες προτείνουν ότι η σιλυμαρίνη μπορεί να ασκεί τις ευεργετικές της ιδιότητες στις χρόνιες ηπατικές παθήσεις λόγω της δράσης της κατά της ίνωσης. Για παράδειγμα, η σιλυμαρίνη εμπλέκεται στο σχηματισμό των λευκοτριενίων σε αποικίες κυττάρων του Kupffer, και με αυτόν τον μηχανισμό μπορεί να εμποδίζει την ενεργοποίηση των ηπατικών αστρικών κυττάρων, το οποίο είναι ένα βασικό γεγονός της ίνωσης (Stickel et al, 2007).

Σημερινές Χρήσεις του *Silybum marianum*

Σύμφωνα με τις μονογραφίες της Γερμανικής Commission E (1986), οι ώριμοι καρποί του *Silybum marianum* (L.) Gaertner (Οικ. Asteraceae), οι οποίοι αποτελούν τη δρόγη του φυτού, χορηγούνται σε περιπτώσεις προβλημάτων δυσπεψίας, ενώ το τυποποιημένο εκχύλισμα της δρόγης έχει σαν ένδειξη το



ήπαρ που έχει υποστεί βλάβη λόγω τοξινών, αλλά και ως συμπληρωματική θεραπεία σε περιπτώσεις χρόνιας φλεγμονώδους ηπατικής ασθένειας και ηπατική κίρρωση. Η μονογραφία αναφέρει ότι το τυποποιημένο εκχύλισμα πρέπει να περιέχει τουλάχιστον 70 τοις εκατό «σιλυμαρίνη», η οποία αποτελεί το μίγμα της σιλιβινίνης, σιλυδιανίνης και σιλυχριστίνης. Τέλος, σύμφωνα με την Commission E δεν υπάρχουν γνωστές αντενδείξεις της δρόγης ή αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, ενώ ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ελάχιστες περιπτώσεις χρήσης του εκχυλίσματος και συνίστανται σε ήπια καθαρική δράση. (The complete German commission E monographs, 1998).

Πρέπει να σημειωθεί επίσης ότι η θεραπεία που συστήνεται σε περιπτώσεις δηλητηρίασης από μύκητες του γένους Amanita είναι η ενδοφλέβια έγχυση ενός παραγώγου της σιλυβινίνης (με το εμπορικό όνομα Legalon SIL). Ο κατασκευαστής προτείνει μία συνολική δόση από 20mg σιλυβινίνης για κάθε κιλό σωματικού βάρους σε μία περίοδο μεγαλύτερη των

24 ωρών, διαιρεμένη σε 4 εγχύσεις και η κάθε μία να χορηγείται σε απόσταση πάνω από 2 ώρες από την προηγούμενη (Schultz et al, 2001).

Μια άλλη χρήση της σιλυμαρίνης, λόγω της αντιοξειδωτικής της δράσης στο ήπαρ, είναι για τη μείωση των βλαβών του ήπατος, που προήλθαν από χρόνια χρήση κάποιων φαρμάκων. Στην Ευρώπη, συνηθίζεται να προστίθεται η χρήση της σιλυμαρίνης σαν μία έξτρα προστασία σε θεραπεία με φάρμακα που είναι γνωστά για την πρόκληση προβλημάτων στο ήπαρ. Παρ'όλ'αυτά, το *Silybum marianum* απέτυχε στο να θεωρηθεί αποτελεσματικό στην πρόληψη της φλεγμονής του ήπατος από το φάρμακο για το Alzheimer Cognex (τακρίνη) (healthlibrary.epnet.com).

Επίσης, λόγω της σιλυβίνης, η σιλυμαρίνη είναι υπεύθυνη για μείωση της χοληστερόλης. Μέσα από την ιδιότητα της αύξησης της ροής της χολής, η σιλυμαρίνη μπορεί επίσης να βοηθήσει στην πρόληψη και καταπράυνση της πέτρας της χολής (www.healingdaily.com), ενώ συστήνεται και για την ψωρίαση, όπου δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία ότι είναι όντως αποτελεσματική (healthlibrary.epnet.com).

Λόγω της αναγεννητικής της δράσης στο ήπαρ η σιλυμαρίνη είναι πολύτιμη στη θεραπεία του καρκίνου, αφού η ασθένεια αυτή χαρακτηρίζεται τις περισσότερες φορές από μερικώς κατεστραμμένο ήπαρ, ενώ σύμφωνα με κάποια νέα στοιχεία δείχνουν ότι μπορεί ίσως να βοηθήσει σε μείωση του κινδύνου του καρκίνου του μαστού (healthlibrary.epnet.com).

Σε μία μικρή κλινική έρευνα, ελεγχόμενη με placebo, η τοπική χρήση του φυτού σε συνδυασμό με Μεθυλοσουλφονολομεθάνιο (MSM) για 1 μήνα, φάνηκε να είναι ευεργετική στη θεραπεία 46 ατόμων με ακμή rosacea (healthlibrary.epnet.com).

Μία τελευταία χρήση του φυτού είναι για τη δημιουργία ενός ομοιοπαθητικού φαρμάκου από ίσα μέρη της ρίζας και των καρπών του, με το περίβλημά τους ακόμα προσαρημένο. Το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται κυρίως για ηπατικές και στομαχικές διαταραχές (www.pfaf.org/database/).

Δοσολογία

Η ημερήσια δόση που αναφέρεται στη μονογραφία της Commission E είναι 12-15g της δρόγης ή ποσότητα εκχυλίσματος που αντιστοιχεί σε 200-400mg σιλυμαρίνης, υπολογισμένα ως σιλυβινίνη

Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται οι πιο διαδεδομένες σημερινές χρήσεις του φυτού και η δοσολογία που προτείνεται σε κάθε περίπτωση, σύμφωνα με τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα:

Ενδείξεις	Δοσολογία
Κίρρωση ήπατος	Σιλυμαρίνη 280-420mg ανά μέρα διαιρεμένη σε 2-3 δόσεις. Μέχρι 450mg ανά μέρα διαιρεμένα σε 3 δόσεις έχει μελετηθεί.
Ηπατίτιδα (χρόνια)	Silipide*, 160-480mg ανά μέρα ή σιλυμαρίνη 420mg ανα μέρα διαιρεμένη σε 3 δόσεις
Ηπατίτιδα (οξεία, ιική)	Σιλυμαρίνη 420mg διαιρεμένη σε 3 δόσεις
Φαρμακογενής/Τοξικογενής ηπατοτοξικότητα	Σιλυμαρίνη 280-420mg ημερησίως διαιρεμένη σε 3 δόσης. Έχει μελετηθεί μέχρι και 800mg ημερησίως.
Υψηλή χοληστερόλη	Σιλυμαρίνη 420mg ημερησίως έχει μελετηθεί.
Σακχαρώδης διαβήτης (ινσουλινο-εξαρτώμενος) συσχετισμένος με κίρρωση	Σιλυμαρίνη 230-600mg ημερησίως έχει μελετηθεί. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δεν έχουν αποδειχθεί.

(Πηγή: www.mayoclinic.com)

* Silipide : ένα ειδικό παρασκεύασμα εκχυλίσματος του φυτού, που σχεδιάστηκε με σκοπό την καλύτερη απορρόφησή του από τον οργανισμό. Οι δόσεις του υπολογίζονται με βάση την περιεκτικότητα σε σιλυβίνη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το *Silybum marianum* και τα συστατικά του φαίνεται να είναι ακίνδυνα, με σχετικά πολύ λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες να έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Μία περίπτωση σοβαρής γαστρεντερίτιδας είχε αναφερθεί σε περίπτωση χορήγησης καψουλών που περιείχαν ποικιλία συστατικών, ανάμεσά τους και το *Silybum marianum*, όμως δεν έχει εξακριβωθεί αν η αντίδραση ήταν ιδιοσυγκρατική απόκριση στο φυτό ή σε κάποιο άλλο συστατικό του σκευάσματος. Γενικά, η ασφάλεια του φυτού και της σιλυμαρίνης έχει αποδειχθεί. Σύμφωνα με τον Morazzoni και τον Bombardelli, οι οποίοι έκαναν ανασκόπηση των τοξικολογικών ευρημάτων από μελέτες που έγιναν σε ποντίκια, αρουραίους, κουνέλια και σκύλους, δεν υπήρξε θάνατος ή άλλα σημάδια σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στη μεγαλύτερη έρευνα που έγινε για τη συστηματική ανασκόπηση και τη μετα-ανάλυση της χρήσης του *Silybum marianum* σε χρόνια ηπατική ασθένια, το συμπέρασμα που εξήχθη από τους συγγραφείς είναι ότι η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που βρέθηκε στις ελεγχόμενες μελέτες είναι χαμηλό και μη διακρινόμενο από την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Τέλος, δόσεις μεγαλύτερες από 1500mg ανά μέρα έχουν καθαρική δράση, πιθανά λόγω αύξησης της ροής και της έκκρισης της χολής, λόγω της σιλυμαρίνης (Ball et al, 2005).

Γενικά λόγω της χαμηλής διαλυτότητας της σιλυβίνης (περίπου 0,5g/l H₂O), είναι ουσιαστικά αδύνατο να φτάσει τις τοξικές συγκεντρώσεις της *in vivo*. Η σιλυβίνη και οι σχετικές μ' αυτήν φλαβονολιγνάνες έδειξαν αναστολή της καταλυτικής δράσης των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 *in vitro*, σε συγκεντρώσεις που υπερέιχαν πολύ από αυτές που εμφανίζονται φυσιολογικά. Αποδείχθηκε επίσης ότι η σιλυβίνη δεν αλληλεπιδρά με την έκφραση των CYP1A2 και CYP3A4. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι δεν πρέπει να αναμένουμε να ανακαλυφθούν στο μέλλον ανεπιθύμητες ενέργειες από φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με τη σιλυμαρίνη/σιλυβίνη. Βέβαια, χρειάζεται να γίνει αναλυτικότερη μελέτη του μηχανισμού δράσης, όπως και καλύτερα μελετημένες κλινικές μελέτες με λεπτομερή αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών (Kren et al, 2005).

Κλινικές μελέτες

Ένας μεγάλος αριθμός κλινικών μελετών για το *Silybum marianum* και κάποια από τα συστατικά του (φλαβονολιγνάνες) έχει δημοσιευθεί τα τελευταία 15 χρόνια. Τα στοιχεία που είναι διαθέσιμα δείχνουν ότι τα εκχυλίσματα του φυτού έχουν μία σημαντική ηπατοπροστατευτική, όπως και αντικαρκινική, αντιδιαβητική και καρδιοπροστατευτική δράση. Ωστόσο, οι μεγάλες και υψηλά ποιοτικές κλινικές μελέτες είναι περιορισμένες και ελάχιστες από αυτές έχουν ασχοληθεί αυστηρά με τις διαδεδομένες αντικαρκινικές και άλλες φαρμακολογικές δράσεις του φυτού. Ο αριθμός είναι ακόμα μικρότερος για παιδιατρικές μελέτες και μελέτες που δείχνουν την ασφάλεια του *Silybum marianum* (Tamayo and Diamond, 2007).

Σε μία κλινική μελέτη για τη χρήση της σιλυμαρίνης σε ασθενείς με χρόνια ηπατική ασθένια, συμμετείχαν 170 ασθενείς με αποδεδειγμένη κίρρωση από ποικίλες αιτιολογίες (92 σχετικές με αλκοόλ, 78 άλλες αιτίες), στους οποίους χορηγούνταν 420mg σιλυμαρίνης την ημέρα ή placebo για διάστημα 41 μηνών. Το κύριο εύρημα ήταν μια σχετική καλύτερη πρόβλεψη για τους ασθενείς που τους χορηγούνταν σιλυμαρίνη απέναντι σ' αυτούς που χορηγούνταν placebo. Αναλυτικότερη ανάλυση της μελέτης έδειξε ότι οι ασθενείς με παιδική A

κίρρωση και οι ασθενείς με αλκοολική κίρρωση ήταν αυτοί που είχαν τα περισσότερα ευεργετικά αποτελέσματα (Stickel et al, 2007).

Σε συστηματική περίληψη της αποτελεσματικότητας και των ανεπιθύμητων ενεργειών του *Silybum marianum* για την αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατικής ασθένειας, δε φάνηκε πλεονέκτημα στην επιβίωση των ασθενών μετά από χορήγηση του *Silybum marianum* για 3 μήνες με 4 χρόνια και καμία βελτίωση σε βιοχημικά τεστ της λειτουργίας του ήπατος. Όμως οι πληροφορίες που σχετίζονται με την επιβίωση είναι περιορισμένες για να φανεί τελικά η αποτελεσματικότητα του φυτού. Πάντως επιβάλλεται να γίνουν νέες μελέτες με αρκετά μεγάλο δείγμα ασθενών, οι οποίοι θα έχουν ηπατική ασθένεια που θα έχει οριστεί σωστά, έτσι ώστε να μπορούν να εξαχθούν τα σωστά συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα του φυτού (Jacobs et al, 2002).

Κλινικές μελέτες σε οξείες ηπατικές καταστάσεις, όπως σε οξεία ηπατίτιδα, έχουν οδηγήσει σε αντιφατικά συμπεράσματα ή έχουν αποτύχει στο να πληρούν τις μεθοδολογικές απαιτήσεις για τη διεξαγωγή σωστών συμπερασμάτων (Stickel et al, 2007).

Σύμφωνα με μία άλλη πιο πρόσφατη έρευνα ένα εκχύλισμα με πολύ υψηλή περιεκτικότητα σε σιλυβίνη, έδειξε εκτός από αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση, άμεση αντικαρκινική δράση σε περίπτωση ηπατίτιδας C (Polyak et al, 2007).

Η χρήση του *Silybum marianum* σε ενήλικες και παιδιά με ογκολογικές ενδείξεις, μελετάται ιδιαίτερα σήμερα. Πιθανές ενδείξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου περιλαμβάνουν την κάθαρση και την αποτοξίνωση μετά από χημειοθεραπεία, την πρόληψη της ηπατοτοξικότητας κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, τη θεραπεία της ηπατοτοξικότητας μετά τη χημειοθεραπεία και βελτιώνοντας τη χημειοθεραπεία και τη θεραπεία με ακτινοβολίες σαν βοηθητική θεραπεία. Επίσης, η χρήση του μπορεί να έχει εφαρμογές στη βελτίωση των μακροχρόνιων ηπατικών και καρδιαγγειακών συνεπειών της θεραπείας του καρκίνου. Προκαταρκτικές μελέτες ερευνούν τη χρήση του σαν χημειοπροστατευτικό παράγοντα και την πιθανότητα να χρησιμοποιηθεί άμεσα ως αντικαρκινικό (Greenlee et al, 2007).

Εκτός από τις έρευνες που αναφέρθηκαν παραπάνω και αφορούν τη μελέτη της χρήσης και του μηχανισμού δράσης του *Silybum marianum* σε διάφορες ασθένειες, η έρευνα συνεχίζεται και σε άλλους τομείς, όπως στη στερεοχημεία της σιλυβίνης. Προς το παρόν λίγα στοιχεία υπάρχουν για τη φαρμακολογική δράση των απομονωμένων διαστεροεισομερών της σιλυβίνης (σιλυβίνη Α και Β). Έχει ήδη πάντως αποδειχτεί ότι η σιλυβίνη Β αλληλεπιδρά με τον οιστρογονικό υποδοχέα, ενώ το διαστεροεισομερές σιλυβίνη Α είναι αδρανές. Γενικά η έρευνα για τη στερεοχημεία πρέπει να διευρυνθεί και στις υπόλοιπες φλαβονολιγνάνες και οι

μελέτες για βιολογική δράση πρέπει να πραγματοποιηθούν και με οπτικώς καθαρές ουσίες (Kren et al, 2005).

Ένας τελευταίος τομέας έρευνας είναι τα παράγωγα της σιλυβίνης. Η διαλυτότητα της ουσίας αυτής βελτιώθηκε με την παρασκευή του παραγώγου της σιλυβίνης με το όνομα Legalon-SIL, το οποίο επέτρεψε την ενδοφλέβια χρήση της σιλυβίνης για τη θεραπεία οξείας ηπατικής δηλητηρίασης από μυκοτοξίνες. Η γλυκοσυλίωση φαίνεται να είναι μία άλλη μέθοδος για τη βελτίωση της διαλυτότητας της σιλυβίνης. Από την άλλη, η 2,3-δεϋδροσιλυβίνη φαίνεται να είναι ένα ανώτερο παράγωγο της σιλυβίνης, λόγω της μεγαλύτερης αντιοξειδωτικής της δράσης. Παρόμοια μελετάται και μία σειρά από αλκυλιωμένα παράγωγα της σιλυβίνης και φαίνεται να είναι αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (Kren et al, 2005).

Οι κλινικές μελέτες των εκχυλισμάτων του *Silybum marianum* γενικά έχουν τα ίδια προβλήματα με τις μελέτες που γίνονται και για τα υπόλοιπα φαρμακευτικά φυτά, όπως το μικρό μέγεθος του δείγματος, η έλλειψη της απαραίτητης τυχαιοποίησης, πολύ διαφορετικές διάρκειες θεραπειάς, έλλειψη πληροφόρησης για τον τύπο και τη δόση του εκχυλίσματος που χρησιμοποιείται, όπως και του χαρακτηρισμού των προϊόντων, της σοβαρότητας και της αιτιολογίας της ασθένειας. Η μεθοδολογική ποιότητα και αναφορά για το *Silybum marianum* βελτιώνονται και θα συνεχίσουν να βελτιώνονται αν οι ερευνητές στα πανεπιστήμια και στη βιομηχανία ακολουθούν τις επίσημες οδηγίες για τη σωστή διεξαγωγή των κλινικών μελετών (Tamayo and Diamond, 2007).

Επίλογος

Τελικά, το εκχύλισμα του *Silybum marianum* είναι ένα φάρμακο που προτιμάται από πολλούς για μια ποικιλία ασθενειών, λόγω της *per os* αποτελεσματικότητάς του, της μη επικινδυνότητάς του και του χαμηλού του κόστους. Έχει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην αποκατάσταση της ηπατικής λειτουργίας και στην αναγέννηση των ηπατικών κυττάρων, ενώ υπερέχει από τους συνδυασμούς βοτάνων λόγω της καλύτερης τυποποίησής του, τον έλεγχο της ποιότητάς του και γιατί είναι ελεύθερο μολύνσεων από βαριά μέταλλα και μικροβιακές τοξίνες. Τέλος, η σιλυμαρίνη μπορεί σύντομα να κάνει την επανάστασή της ως μια νέα προσέγγιση για την προστασία και άλλων οργάνων, εκτός από το συκώτι (Muriel et al, 2007).

Βιβλιογραφία

- Ball K., Kowdley K. 2005, *A review of Silybum marianum (Milk thistle) as a treatment for Alcoholic Liver Disease*, J Clin Gastroenterol 39, 520-528
- Blumenthal M., Busse, Goldberg, Gruenwald, Hall, Klein, Riggins, Rigger, *The Complete German Commission E monographs – Therapeutic Guide to Herbal Medicines*, American Botanical Council, Austin, Texas 1998
- Flora K., Hahn M., Rosen H., Benner K. 1998, *Milk thistle (Silybum marianum) for the therapy of Liver Disease*, Am J Gastroenterol 93, 139-143
- Greenlee H., Abascal K., Yarnell E., Ladas E. 2007, *Clinical applications of Silybum Marianum in Oncology*, Integrative Cancer Therapies, vol.6, no.2, 158-165
- Jacobs B., Dennehy C., Ramirez G., Sapp J., Lawrence V. 2002, *Milk thistle for the treatment of liver disease: A systematic Review and Meta-Analysis*, Am J Med 113, 506-516
- Kren V., Walterova D. 2005, *Silybin and Silymarin – New effects and applications*, Biomed. Papers 149(1), 29-41
- Luper S. 1998, *A review of plants used in the treatment of liver disease: Part 1*, Alternative medicine review, vol.3, n.6, 410-415
- Muriel P., Rivera-Espinoza Y. 2007, *Beneficial drugs for liver diseases*, J.Appl.Toxicol. 28, 93-103
- Polyak S., Morishima C., Shuhart M., Wang C., Liu Y., Lee D. 2007, *Inhibition of T-Cell Inflammatory Cytokines, Hepatocyte NF-κB Signaling, and HCV Infection by Standardized Silymarin*, Gastroenterology 132, 1925-1936
- Schulz V., Hansel R., *Rational Phytotherapy*, Ed. Springer, Germany 2001
- Stickel F., Schuppan D. 2007, *Herbal Medicine in the treatment of liver diseases*, Digestive and Liver Disease 39, 293-304
- Tamayo C., Diamond S. 2007, *Review of Clinical trials Evaluating Safety and Efficacy of Milk Thistle (Silybum marianum (L.) Gaertn.)*, Integr Cancer Ther 6, 146-157
- Tutin T., Heywood V., Burges N., Moore D., Valentine D., Walters S., Webb D., *Flora Europaea Vol.4 Plantaginaceae to Compositae (and Rubiaceae)*, Cambridge University Press, Cambridge 1976

Πηγές από το Διαδίκτυο

- GRIN Taxonomy for plants: <http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/html/taxon.pl?33952>
- Euro+Med Plantbase Project : <http://ww2.bgbm.org/EuroPlusMed/PTaxonDetail.asp?NameCache=Silybum%20marianum&PRefFk=7000000>
- Plants for a future Database report:
<http://www.pfaf.org/database/plants.php?Silybum+marianum>
- AHRQ(Agency for Healthcare Research and Quality) Evidence Report 21, *Milk thistle: Effects on Liver Disease and Cirrhosis and Clinical Adverse Effects* :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat1.chapter.29128>
- <http://3lyk-n-filad.att.sch.gr/secret/botana/3Fyta/FGaidouragatho/>
- http://www.kynigos.net.gr/bees/fyta/mel_fyta.php
- <http://www.mani.org.gr/hlorida/69agkathi/agk.htm>
- http://www.mayoclinic.com/health/silymarin/NS_patient-milkthistle
- <http://healthlibrary.epnet.com/GetContent.aspx?token=e0498803-7f62-4563-8d47-5fe33da65dd4&chunkid=21817>
- <http://www.herbs.org/africa/milkthistlemanual.html>
- www.healingdaily.com/liver-detoxification/