

Geçmişten Günümüze Şilajit'in Terapötik Kullanımı: Derleme

The Therapeutic Use of Shilajit From the Past to the Present: Review

Mete Keçeci<sup>1</sup>

<sup>1</sup>T.C. Sağlık Bakanlığı  
Samsun Kamu Hastaneleri  
Birliği Sağlık Bilimleri  
Üniversitesi Samsun Eğitim  
ve Araştırma Hastanesi,  
Histoloji ve Embriyoloji.

**Sorumlu Yazar:**

**Uzm. Dr. Mete Keçeci**

T.C. Sağlık Bakanlığı  
Samsun Kamu Hastaneleri  
Birliği Sağlık Bilimleri  
Üniversitesi Samsun Eğitim  
ve Araştırma Hastanesi,  
Histoloji ve Embriyoloji,  
Samsun/Türkiye

**e-mail:**

mete\_kececi@mynet.com

**Özet**

Geleneksel Hint tıbbı başta olmak üzere birçok kültürde geleneksel tedavi yöntemlerinin bir parçası olarak asırlardır kullanılmakta olan şilajit; özellikle yaz aylarında Himalayalar, Hindikuş, Pamir ve Urallar gibi dağlık bölgelerde, 1000 ila 5000 metre yükseklikte kaya köklerinden sızan ve çok sayıda organik ve inorganik maddenin bileşiminden oluşan doğal bir üründür. Şilajite birkaçı modern bilimsel yöntemlerle de kanıtlanmış, çok sayıda tedavi edici özellik atfedilmiştir. Bu derlemede; şilajitin kökeni, türleri, bileşimi ve geleneksel tıpta kullanımı hakkında kısaca bilgiler verilecek olup, çoğunlukla günümüzde prelinik-klinik kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen modern bilimsel bulgular sunulacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Şilajit, geleneksel hint tıbbı, antioksidan, fulvik asit.

## Abstract

Shilajit, a natural product that consists a combination of organic and inorganic materials, is being used as a part of traditional treatment systems mainly in traditional indian medicine and especially in the summer, in the mountainous regions such as Himalayas, the Hindu Kush, Pamir and the Urals it exudes from roots of rocks which are from 1000 to 5000 meters high. Numerous therapeutic properties a few of which have been proved by modern scientific methods has been attributed to shilajit. In this review, brief information about the origin, kinds, composition of shilajit and the usage of its traditional medicine will be given and modern scientific findings that were reached by the recent studies of its preclinical-clinical usage will mostly be presented.

**Keywords:** Shilajit, traditional Indian medicine, antioxidant, fulvic acid.

## Giriş

Dünya sağlık örgütüne (WHO) göre bitki, mineraller ve hayvansal kökenli sağlık uygulamalarının birleşiminden oluşan geleneksel tıp, hastalıkların tedavisi ve önlenmesi ile iyilik halinin devam ettirilmesi amacıyla tek başına ya da birbiri ile kombine edilerek kullanılmaktadır (1). Yine dünya sağlık örgütünün tahminlerine göre tüm dünya nüfusunun yaklaşık % 80'i sağlık gereksinimleri için geleneksel tıp uygulamalarına da güvenmektedir (2). Geleneksel tıp özellikle gelişmekte olan ülkelerde modern tıbbın bütüncü bir parçası olarak görülmektedir ve Asya'da bu amaçla yüzyıllardır kullanılan birçok doğal ilaç bulunmaktadır. Ancak ne yazık ki bunlarla ilgili bilimsel değerlendirme ve

kanıt eksikliği söz konusudur ve bu ilaçların kendilerine modern tıp uygulamalarında yer bulabilmesi için bu bilimsel bakış açısı zorunludur (3).

Ayurveda, Siddha ve Unani gibi geleneksel tıp sistemlerinde binlerce yıldır kullanılan ve şilajit, silaras adrija, girija, asphalt, mineral pitch ve momio olarak da bilinen şilajit, soluk kahverenginden kahverengi-siyaha değişen renkte ve değişken yoğunlukta bir eksüdyondur. Şilajit, Hindistan yarımadasındaki Himalaya sıradağları ve Afganistan (Hindikuş, Badakh-Shan), Avustralya (Northern Pollock Ranges), ve eski Sovyet Sosyalist Cumhuriyetler Birliği (Tien-shan, Pamir, Kafkaslar, Ural)'ndeki diğer dağ sıralarının kayalık tabakalarından, özellikle yaz aylarında kaya sıcaklıkları arttığında sızar ve bu dağ sıralarının 1000-5000 metre yüksekliğindeki dik yamaçlarının kaya yüzeylerinden küçük miktarlarda toplanır. Şilajit kaya köklerinde (Rhizosphere) oluşur ve organik humik maddeler ile bitkisel ve mikrobiyal metabolitlerin kompleks bir karışımıdır (4).

Geleneksel Hint tıbbında kullanımı çok eskilere dayanan şilajit antik Hint tıbbi metinlerinde önemli bir yere sahiptir, öyle ki şilajit yardımı ile tedavi edilemeyecek hiçbir hastalık olmadığı şeklindeki ifadeler bu metinlerde yer bulmuştur. Elbette bu çok abartılı bir beklenti olmakla birlikte son 20-25 yıldır yapılan bilimsel çalışmalar şilajitin birkaç hastalığın tedavisinde etkili olabileceğini göstermiştir (4).

Bu derlemenin amacı şilajitin geleneksel tıptaki kullanımına çok kısa değinmek ve daha çok şilajit ile ilgili modern bilimsel bulguları bir araya getirmektir.

## 1. Şilajit'in Kökeni, Türleri ve Bileşimi

Günümüz için şilajit'in kökenini açıklayan biyolojik, jeolojik ve biyo-mineralojik olmak üzere üç güçlü teori mevcuttur. Biyolojik teoriye göre şilajit belli fizikokimyasal koşullar altında bitki kalıntıları ve hayvan dışkılarının biyolojik çevriminin bir ürünüdür. Bu teorinin aksine jeolojik teori şilajitin jeolojik süreçlerin bir ürünü olduğunu ileri sürmektedir. Son olarak biyo-mineralojik teoriye göre likit şilajit öncülerinin mineraller ile mekanik kontaminasyonu şilajit oluşumuna neden olmaktadır (5). Ayurveda'ya göre ise şilajit ne bitkisel ne de hayvansal bir ürün değil, sıcak bölgelerde kayalardan sızan mineral kökenli bir zifttir (6).

Şilajitin iki farklı tipi mevcuttur. Birincisi yarı katı kıvamda, kahverengisiyah renkte, çam kozalağına benzer bir koku ve acı bir tada sahip Gomuthira şilajit, diğeri ise beyaz renkli ve kafur kokulu Karpura şilajittir. Gomuthira şilajit ise içerdiği baskın metal cevherinin tipine göre altın cevherli, gümüş cevherli, bakır cevherli ve demir cevherli olmak üzere dörde ayrılır. (7).

Şilajitin tam kimyasal yapısını anlamak için kapsamlı araştırmalar yapılmıştır. Sonuçta şilajitin esas olarak humus (% 60-80) ve bunun yanında benzoik asit, hippurik asit, yağ asitleri, iktamol (karayağ), ellajik asit, adipik asit, süksinik asit, sitrik asit ve oksalik asit gibi organik asitler, resin, mumlu maddeler, sakız, albuminoidler, triterpenler, sterol, aromatik karboksilik asitler, 3,4 benzokumarinler, dibenzo- $\alpha$ -pironlar, dibenzo- $\alpha$ -piron-kromoproteinler, aminoasitler ve fenolik lipidler ve karotenoidler, indigoidler gibi renkli maddeler, esansiyel yağlar ve B1 ve B12 gibi vitaminler ile diğer organik

komponentlerden oluştuğu tespit edilmiştir (5,8,9).

Araştırmalar şilajitin doğal formunun sıklıkla mikotoksinler, ağır metaller ve polimerik kinonlar gibi zararlı ajanlarla kontamine olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle kullanılmadan önce şilajitin saflaştırılması gerekir ki bu bilgi antik metinlerle de tutarlılık göstermektedir (10).

Şilajitin kompozisyonu, yerleşik bitki türleri, kayanın jeolojik doğası, bölgesel ısı profili, nem ve rakım gibi birçok faktörden etkilenir. Örneğin, Hindistan'ın Kumoan bölgesinden elde edilen şilajitin, Nepal, Pakistan ve Rusya'dan elde edilen şilajit ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda fulvik asid içerdiği bulunmuştur (sırasıyla % 21.4, % 15.4, % 15.5, % 19.0). Benzer şekilde farklı ülkelerden elde edilen şilajitin % 1'lik sulu çözeltilerinin pH'ı da farklıdır, şöyle ki, Hindistan (Kumoan) için 6.2, Nepal (Dolpa) için 7.5, Pakistan (Peshawar) için 6.8 ve Rusya (Tien-Shan) için 8.2. Yine bu ülkelerden elde edilen şilajitin humik bileşenleri de farklıdır (8).

Şilajitin esas fizyolojik etkisinin aktif bileşenler için taşıyıcı moleküller olan fulvik ve humik asitle birlikte biyoaktif dibenzo- $\alpha$ -piron'ların varlığına bağlı olduğu rapor edilmiştir (10).

## 2. Şilajit'in Geleneksel Tıpta Kullanımı

Şilajit birçok ülkede geleneksel tıp sistemlerinin bir parçası olarak kullanılmıştır ve birkaçı modern bilimsel değerlendirmeler sonucu da doğrulanmış birçok tedavi edici özellik tespit edilmiştir (11,12).

Ayurveda Siddha ve Unani tıp gibi geleneksel Hint tıbbi metinlerine göre şilajit dahilen kullanıldığında kuvvet verici, laksatif, ekspektoran, diüretik, immüno-

modülatör, litotriptik ve antihipertansif, haricen kullanıldığında ise antiseptik, analjezik ve germisid etki gösterir. Yine bu metinlere göre, splenomegali, epilepsi, sinirsel bozukluklar, kronik bronşit ve anemide de reçetelenebilir, afrodisyak etkinliği vardır. Ödem, hemoroid, obezite ve anoreksi tedavisinde yararlıdır. Süt ile birlikte verildiğinde diabetes mellitusu tedavi edici etki gösterir. Ayurveda'ya göre şilajit gençleştirici etki gösterir. Commiphora wightii (guggul) ile birlikte verildiğinde kırıkları tedavi eder. Bu durumda kallus formasyonu oluşumunu başlattığına inanılmaktadır. Aynı formülasyon osteoartrit ve spondilit tedavisinde de kullanılmaktadır (7,8,10,12).

İbn-i Sina, El-Kanun fi't-Tıb (Canon Medicinae) adlı kitabında şilajit'in tümörleri ve sivilceleri yok edici özelliğinden bahsetmiştir (11).

#### 4. Şilajit'in Etkileri Üzerine Preklinik ve Klinik Araştırmalar

##### 3.1. Antioksidan aktivite

Ghosal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada işlenmiş şilajitin sülfid anyonları, hidroksi ve nitrik oksit serbest radikallerini nötralize etme yeteneği değerlendirilmiştir. Çalışmada şilajitle ve şilajitsiz olmak üzere serbest radikallerle kimyasal polimerizasyon ölçülmüştür. İşlenmiş şilajit metil metakrilatı hidroksil radikali ile indüklenen polimerizasyona karşı neredeyse tama yakın korumuş ve metil metakrilatın sülfid serbest radikali ile indüklenen polimerizasyonunu anlamlı oranda inhibe etmiştir. Şilajit, nitrik oksit serbest radikallerini etkin bir şekilde yakalamıştır ve antioksidan etkisi doz bağımlıdır. Daha yüksek konsantrasyonlarda şilajitin serbest radikallere karşı koruyucu etkisi de artmaktadır (13).

Farklı bir çalışmada şilajitin rat karaciğer homojenatlarında lipit peroksidasyonu ve glutatyon içeriği üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Şilajitin lipit peroksidasyonunu, lümen hidroperoksit (CHP) ve ADP/Fe<sup>++</sup> kompleksi oluşumunu doz bağımlı olarak indükleyerek, inhibe ettiği bulunmuştur (14).

Rege ve arkadaşları; şilajitin antioksidan ve anti artritlik özelliklerini değerlendirmek üzere invitro bir çalışma yapmışlardır. Şilajitin antioksidan özelliklerini, radikal süpürücü, lipit peroksidasyonu önleyici ve redüktif kapasite gibi 3 in vitro parametre ile anti-artritlik aktivitesini de proteinaz inhibitörü etkisi ile araştırmışlardır. Şilajitin serbest radikal süpürücü etkinliği, kolay ve sık kullanılan bir metod olan stabil 1,1 difenil-2-pikril hidrazil radikalinin rengini mordan sarı ya çevirme yeteneği ile değerlendirildiğinde doz bağımlı olarak askorbik asit benzeri bir radikal süpürücü etki gösterdiği saptanmıştır. Yine şilajitin malondialdehit (MDA) düzeylerinde anlamlı bir düşüşe neden olduğu (p<0,05) ve lipit peroksidasyonunu önlediği tespit edilmiştir. Bir bileşiğin redüktif kapasitesi onun antioksidan potansiyelini yansıtır. Bu nedenle şilajitin redüktif kapasitesi, ekstraktlarında Fe<sup>+3</sup>'ü Fe<sup>+2</sup>'ye çevirme yeteneği ile değerlendirilmiş ve şilajitin artan konstrasyonları ile paralel olarak artış gösteren bir redüktif kapasiteye sahip olduğu doğrulanmıştır. Son olarak şilajit ekstresinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı (p<0,05) ve doz bağımlı olarak proteinaz inhibitörü aktivitesi gösterdiği saptanmıştır ki bu da onun anti-artritlik etkisini yansıtmaktadır (15).

Mandlik ve arkadaşları; ise yaptıkları bir çalışmada allokstan ile deneysel olarak

diabet oluşturulan sıçanlara 3 gün sonra şilajit'i de içeren polih herbal bir formülasyonu 300 ve 600 mg/kg dozda bir kez uygulamışlardır. Deneklerden hazırlanan pankreatik doku homojenatları incelendiğinde diabetik sıçanlarda katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX) gibi antioksidan enzim aktivitelerinin azaldığı, lipit peroksidasyonunun arttığı, gözlemlenirken 300 ve 600 mg/kg dozda verilen şilajit içeren polih herbal formülasyonun CAT ve GPX düzeylerini arttırdığı, lipit peroksidasyonunu da azalttığı görülmüştür (16).

Dinesh ve arkadaşları; 21 gün boyunca günde 15 dakika yüzmeye zorladıkları ve böylece kronik yorgunluk sendromu oluşturdukları sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, şilajitin kompleks enzim aktivitelerini stabilize ederek ve mitokondriyal membran potansiyelini koruyarak kronik yorgunluk sendromunun indüklediği mitokondriyal disfonksiyonu önlediğini göstermişlerdir. Şilajit, kronik yorgunluk sendromu ile indüklenen mitokondriyal oksidatif stresi, nitrik oksit (NO) konsantrasyonu, lipit peroksidasyonu, süperoksit dismutaz (SOD) ve CAT aktiviteleri üzerinden geri çevirmiştir. Mitokondriyal SOD, NO ve lipit peroksidasyonu ürünleri stres grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artarken şilajit tüm dozlarda bu değişiklikleri anlamlı düzeyde hafifletmiştir. Yine mitokondriyal CAT aktivitesi stres grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüş göstermiş buna karşın şilajit stres ile indüklenen bu değişiklikleri doz bağımlı olarak geri çevirmiştir (17).

Mohamed-I ve arkadaşları; bir çalışmalarında 100 mg/kg ranitidin ve 600 mg/kg şilajit ile 14 gün boyunca oral yoldan

tedavi ettikleri sıçanlarda 14. gün etanol ile gastrik ülser oluşumunu indüklemişlerdir. Farklı bölgelerden çıkarılan şilajitlerin etanol ile indüklenen gastrik ülser üzerine etkilerini ranitidin ile karşılaştırarak incelemişlerdir. Lipit peroksidasyonunu gösteren tiyobarbitürik asit ürünlerinin (TBARs) tedavili gruplarda tedavisiz ülser grubuna göre anlamlı düzeyde düştüğünü saptamışlardır. Yine tüm tedavili gruplarda doku CAT aktivitesinin tedavisiz ülser grubuna göre anlamlı artış gösterdiği ve bu artışın özellikle Hindistan ve Al-Jouf şilajitlerinde ranitidin ile kıyaslandığında daha yüksek olduğu bulunmuştur. Son olarak doku SOD aktivitesi ve glutatyon (GSH) düzeyleri tüm tedavi gruplarında tedavisiz ülser grubuna göre anlamlı artış göstermiş, bu artış Rusya şilajiti haricinde tüm şilajit gruplarında ranitidin ile kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur (18).

Sharma ve arkadaşları; sağlıklı gönüllü insanlardan oluşan 30 kişilik bir grup ile yaptıkları bir çalışmada, deneklere 45 gün boyunca 2 gr/gün oral yoldan şilajit vermişler ve bu süre sonunda denekleri kan lipit profili ve antioksidan göstergeler bakımından incelemişlerdir. Deney sonunda şilajitin kan lipit profilini olumlu yönde değiştirdiğini ( $P<0.001$ ) göstermişlerdir. Yine şilajitin kan SOD, vitamin E ve vitamin C düzeylerini anlamlı ölçüde arttırdığını tespit etmişlerdir ( $P<0.001$ ) (19).

Vivek ve arkadaşları; yaptıkları bir çalışmada sıçanlarda isoproterenol (ISO) ile indüklenen kardiyoktoksisite üzerine şilajitin kardiyoprotektif etkisi ve bu etkide şilajitin antioksidan özelliklerinin yerini değerlendirmişlerdir. Çalışmada şilajit ile 250 ve 500 mg/kg dozlarda oral olarak 91 gün uygulanan ön tedavinin, 85 mg/kg sc.

uygulanan ISO ile indüklenen kardiyak nekroz üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Serum Glutamik Okzalasetik Transaminaz (SGOT), Serum Glutamik Pirüvik asit Transaminaz (SGPT), Laktat Dehidrojenaz (LDH), ve Kreatin Kinaz (CK) gibi spesifik enzimler ve redükte glutatyon (GSH), lipit hidroperoksit (LHP), lipit peroksit (LPO) gibi oksidatif göstergeler hem serum hem de kalp kası homojenatlarında ölçülmüştür. Yalnız ISO uygulanan hayvanlarda anlamlı miyokardial nekroz, spesifik enzimlerin serum düzeylerinde anlamlı artış ve endojen antioksidanlarda anlamlı düşüşler saptanırken şilajit söz konusu enzimlerinin ve lipit peroksidasyonunun seviyesini düşürüp redükte glutatyonu artırarak anlamlı düzeyde kardiyoprotektif etki göstermiştir. ISO ile birlikte 250 ve 500 mg/kg şilajit verilen gruplarda serum kardiyak enzim aktiviteleri yalnızca ISO verilen gruptakinden anlamlı derecede düşüş göstermiştir ( $p<0,01$ ). Özellikle 500 mg/kg tedavi uygulanan grupta lipit peroksidasyonu anlamlı derecede azalmış ve redükte glutatyon anlamlı derecede artmıştır ( $p<0,01$ ). Kalpte ISO grubunda enzimlerde ve redükte glutatyonda kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma varken ( $p<0,01$ ), LHP ve LPO değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış görülmüş ( $p<0,01$ ). Buna karşın şilajit ön tedavisi uygulandığında ISO ile indüklenen tüm bu değişimlerde anlamlı derecede farklılıklar ortaya çıkmıştır ( $p<0,01$ ). Örneğin, kalpte enzim düzeyleri ve redükte glutatyon anlamlı derecede artış gösterirken lipit peroksidasyonu özellikle de 500 mg/kg tedavi uygulanan grupta anlamlı derecede azalmıştır ( $p<0,01$ ). Çalışma sonucunda şilajitin bu kardiyoprotektif etkinliği muhtemelen endojen antioksidanları arttırması buna karşın membran lipit peroksidasyonunu önlemesine bağlanmıştır (20).

Ghosh ve arkadaşları; lipitten zengin diyetle besleyerek hiperlipidemi oluşturdukları sıçanlarda, polih herbal bir formülasyon olan ve hacimce %32 oranında şilajit içeren kumbhajatu'nun antihiperlipidemik ve antioksidan etkilerini araştırmışlardır. Bu amaçla hiperkolesterolemik sıçanlara 6 gün boyunca oral yoldan kumbhajatu 250 ve 500 mg/kg dozda verilmiştir. Bu süre sonunda plazma lipit profili ve karaciğer hücre homojenatlarında SOD ve CAT aktiviteleri ile GSH ve MDA formu üzerinden lipit peroksidasyonu düzeyleri ölçülmüştür. Sonuçta bu formülasyonun plazma lipit profilinde anlamlı bir düzelmeye neden olduğu, her iki dozda da CAT, SOD, GSH ve Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein-c (HDL-c) konsantrasyonlarını arttırdığı bulunmuştur. Diğer taraftan MDA, kolesterol, trigliserit, Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) ve Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL) düzeylerinde anlamlı oranda düşüş gözlenmiştir (21).

Biswas ve arkadaşları (2009); 90 gün boyunca günde iki kez 100 mg/kg işlenmiş şilajit verdikleri infertil hastalarda bu süre sonunda semen MDA düzeylerinde anlamlı bir düşüş ortaya koymuşlardır ( $P<0.001$ ) (22).

Saxena ve arkadaşlarının; şilajit ile yaptıkları klinik bir çalışmada şilajitin diabetik hastalardaki antioksidan etkinliği ortaya konmuştur. Her iki cinsten 31-70 yaş aralığındaki 61 diabetik hastaya 30 gün boyunca şilajit kürü uygulanmıştır. Şilajit kürü, tedavi öncesindeki yüksek değerler ile karşılaştırıldığında MDA düzeylerinde anlamlı ölçüde düşüş sağlamış, CAT değerleri ise yine anlamlı oranda artış göstermiştir (23).

Şilajitin antioksidan özellikleri dibenzo alfa pironların ve fulvik asidin varlığına bağlanabilir (11,12). Dibenzo alfa pironların ve dibenzo alfa piron kromoproteinlerin oksidatif stresle indüklenmiş kronik stres üzerine etkisi sıçan beyninin frontal korteksi ve striatumunda saptanmıştır. Bugün için birçok stres ilişkili hastalığın aslında oksidatif stresle ilgili olduğu bilinmektedir. Kronik stresin kortikal SOD aktivitesini anlamlı oranda arttırdığı, aynı zamanda CAT ve GPX aktivitesini azalttığı ve yine lipid peroksidaz aktivitesinde bir artış meydana getirdiği bulunmuştur. Hem dibenzo alfa pironlar hem de dibenzo alfa piron kromoproteinleri kronik stres ile indüklenen bu karışıklıkları, SOD aktivitesini normale çekerek ve stresin CAT ve GPX üzerindeki etkisini geri çevirerek ve son olarak lipid peroksidaz aktivitesini azaltarak belirgin bir biçimde düzeltmiştir. Uzun yaşam ile antioksidan enzimlerin (SOD, GPX, CAT) yüksek değerleri arasındaki ilişki kanıtlanmıştır. Diğer yandan antioksidan enzimlerdeki düşüş geriatrik şikayetler ve yaşlanma ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bu enzimlerin spesifik beyin bölgelerindeki aktivitelerinin azalmasının Alzheimer, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar için birer etyolojik faktör olabileceği kabul görmüştür (24).

### **3.2. Antiülserojenik ve antiinflamatuvar aktivite**

Mohamed ve arkadaşları; özellikle Al-Jouf ve Hindistan şilajit örneklerinin ülser skoru ve lezyon alanı gibi parametreleri ranitidinden daha belirgin bir biçimde azalttığını, yine bu iki şilajit türünün etanol'ün indüklediği submukozal ödem ve lökosit infiltrasyonunu önlediğini göstermişlerdir. Yine çalıştıkları şilajit

orijinlerinin tümünün sıçanlar üzerinde farklı derecelerde hipolipidemik, antioksidan, antiülser, ve etanol ile indüklenmiş ülser üzerine rejeneratif ve onarıcı etkileri olduğunu ve şilajitin, özellikle de Al-Jouf ve Hindistan şilajitinin antiülser etkisinin antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antistres, antianksiyete ve rejeneratif etkilerinin bir kombinasyonu yoluyla oluştuğunu raporlamışlardır (19).

Ghosal ve arkadaşları; yaptıkları bir çalışmada şilajitin karbonhidrat/protein oranını azalttığı ve gastrik ülser indeksini azalttığı ve yine mukus bariyerini arttırdığını bulmuşlardır (25).

Şilajit'in inflamasyonun akut, subakut ve kronik olmak üzere her üç şekli için antiinflamatuvar etki potansiyeli olduğu ortaya konmuştur. Goel ve arkadaşları (1990); deniz yosunlarından elde edilen ve önemli miktarda selüloz içeren bir katkı maddesi (E 407) olan karragenan ile sıçanların arka ayaklarında oluşturulan ödemin giderilmesinde, 50 mg/kg dozda verilen şilajitin, fenilbutazon (100 mg/kg i.p.) ve betametazon (0,25 mg/kg i.p.) ile karşılaştırılabilecek düzeyde etkin olduğunu göstermişlerdir (26).

### **3.3. İmmünomodülatör aktivite**

Swiss albino farelerde ilk 5 gün boyunca yalnızca 10 mg/kg, i.p. yolla ve günde iki kez morfin, 6 ile 10. günlerde ise ilgili gruplara morfinle eş zamanlı olarak 0,1 ve 1 mg/kg i.p. yolla şilajit uyguladıkları bir çalışmada Tiwari ve arkadaşları; deney boyunca yalnızca morfin uyguladıkları farelerde deney sonunda morfinin analjezik etkisine karşı tolerans geliştiği buna karşılık eşzamanlı şilajit uygulanan deneklerde tolerans gelişiminin anlamlı ölçüde inhibe

edildiğini göstermişlerdir. İmmün sistem ile santral sinir sistemi arasında çift yönlü bir etkileşim olduğu hipotezini destekleyen çalışmalar ışığında, şu önemle vurgulanmalıdır ki şilajitin immünmodülatör özelliği morfinin analjezik etkisine karşı gelişen toleransı önlemede rol oynayabilir (27).

Şilajit'in farmakolojik etkinliğini borçlu olduğu önemli bileşenlerinden biri de fulvik asittir. Igor ve arkadaşları; farklı fulvik asit ekstralarının kompleman fiske edici etkinliğini araştırdıkları bir çalışmada bütün fulvik asit fraksiyonlarının koyun eritrositlerinin bulunduğu in vitro ortamda doz bağımlı olarak kompleman fikse edici etkinlik gösterdiklerini ve bu etki ile ekstraların karboksilik grup içeriği arasında kuvvetli ilişki olduğunu bulmuşlardır (28).

Şilajit'in aktive lenfositlerin litik potansiyelini destekleyici etkisi olduğu ve T hücre aracılı sitotoksite ortaya çıkarabildiği bulunmuştur. Şilajit ile muamele görmüş lenfositlerin Krom-51 (Cr-51) ile işaretli tümör hücreleri üzerine litik etki göstermesi buna kanıt olarak gösterilmiştir. Fulvik asitle birlikte az miktarda dibenzo alfa pironlar ve 3,8,-dihidroksidibenzo alfa pironların denek başına 400 µg dozda ve i.p. olarak verildiğinde, Ehrlich asit tümör hücrelerinin proliferasyonunu, ölü hücre sayısını belirgin olarak etkilemeden inhibe etmesi, şilajit bileşenlerinin etkisinin immünoregülasyon yoluyla olduğunu düşündürmektedir (14).

Agarwal ve arkadaşları; farelerde şilajitin immünmodülatör etkisini plasebo ile karşılaştırarak değerlendirmiş ve bu amaçla şilajit ve plasebo uygulanmasından önce ve uygulama sonrası lökosit aktivitesini gözlemlemişlerdir. Şilajitin hem doz bağımlı hem de maruziyet zamanı ile doğru orantılı olarak lökosit aktivitesini arttırdığı sonucuna

varmışlardır. Şilajit ve bileşenleri tümör geliştirilen hayvanlarda tümör gelişiminin erken ve geç evrelerinde farklı derecelerde fare peritoneal makrofajları ve aktive splenositleri ortaya çıkarmıştır (29). Yine Ghosal (1990); şilajitin sıçan beynindeki monoamin düzeylerine etkisini değerlendirdiği bir çalışmada, 5 gün boyunca 25 ve 50 mg/kg dozda i.p. yolla verilen şilajitin sıçan beyin dokusunda 5-hidroksi triptamin ve 5-hidroksi indol asetik asit düzeylerini belirgin şekilde düşürdüğünü buna karşılık dopamin, noradrenalin ve bunların metabolitlerinin düzeylerini arttırdığını göstermiştir. Nörotransmitter düzeylerindeki bu değişiklikler artmış humoral immün aktivitede görülenle benzer bulunmuştur (10).

Rege ve arkadaşları; şilajitin HIV virüsüne karşı etkinliğini araştırdıkları in vitro bir çalışmada şilajit'in bir yandan viral ters transkriptaz (Reverse Transcriptase: RT)'ı inhibe ederek, diğer yandan ise gp120 ile CD4'ün etkileşimini önleyerek anti-HIV etkinlik gösterdiğini ortaya koymuşlardır (30).

Şilajit sahip olduğu bağışıklık sistemi güçlendirici özellikleriyle konvansiyonel human immunodeficiency virus (HIV) tedavilerinde de bir tamamlayıcı rol üstlenebilir. Temel bileşenlerinden birinin de işlenmiş şilajit olduğu bir formülasyonla HIV'li hastalarda yapılan klinik çalışmalarda formülasyonun semptomlarda belirgin bir düzelme ortaya çıkardığı ve CD4 ve CD8 hücre sayılarını arttırdığı gözlemlenmiştir. Bu formülasyonla 6 ay süreyle tedavi edilen 22 hastada CD4 ve CD8 hücre sayıları anlamlı düzeyde yükselmiştir. Sadece Anti-Retroviral tedavi (ART) uygulanan grup ile



karşılaştırıldığında, tedavilerine şilajit de eklenen grup ART'ye hem klinik hem de biyokimyasal olarak daha iyi yanıt vermiştir. Şilajit'in ART sırasında karşılaşılan en önemli sorun olan direnç gelişimini azalttığı ve tedavi sonuçlarını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (3,31,32).

### 3.4. Antidiabetik aktivite

Bhattacharya ve arkadaşları; tarafından erkek albino sıçanlarda streptozotosin ile Diabetes mellitus modeli oluşturulmuş olup, deney gruplarından ikisine diabet oluşumundan itibaren 28 gün boyunca 50 ve 100 mg/kg/gün p.o. şilajit kürü uygulanmış, sonrasında ise hiperglisemi ve adacık hücre SOD aktivitesi ölçümü yapılmıştır. Streptozotosin'in gittikçe artan biçimde hiperglisemi oluşturduğu, benzer şekilde pankreas adacık hücre SOD'ını progresif şekilde baskıladığı gözlemlenmiştir. Buna karşılık şilajit normal sıçanlarda 50 ve 100 mg/kg p.o. dozlarda kan glukoz düzeyine etki etmezken, STZ'ye bağlı hiperglisemiye 14. günden itibaren ve özellikle yüksek dozlarda istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azaltmıştır. Benzer şekilde şilajit hem 50 hem de 100 mg/kg p.o. dozlarda, STZ ile oluşan SOD aktivitesindeki düşüşü özellikle de 14. günden sonra geri çevirmiştir ve yine burada da düşük dozlardaki etki anlamsız bulunmuştur. Sonuç olarak şilajitin STZ'nin yol açtığı hem serbest radikal birikimini hem de beta hücre hasarını önleyebildiği ortaya konmuştur (33).

Trivedi ve arkadaşları; albino sıçanlarda alloksan ile diabet oluşturmuş ve 4 hafta boyunca bu diabetik sıçanları şilajitin 50, 100 ve 200 mg/kg/gün dozu ile ve oral yoldan tedavi etmişlerdir. 100 mg/kg şilajit uygulanan kan glukoz düzeyi normal (öglisemik) kontrol grubunda 2. haftadan

itibaren kan glukozu anlamlı oranda düşüş gösterirken yine total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı azalma ve HDL düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Şilajit ile tedavi edilen diabetik sıçanlarda tüm şilajit dozlarında kan glukoz düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmiş, maksimum düşüş ise 100 mg/kg dozda görülmüştür. Benzer tablo total kolesterol ve trigliserid düzeyleri için de saptanmıştır. Yine tüm dozlarda HDL düzeyleri anlamlı artış göstermekle birlikte 100 mg/kg tedavi grubu maksimum artış sergilemiştir. 100 mg/kg şilajit, glibenklamid ve metformin gibi antidiabetikler ile kombine edildiğinde onların hem hipoglisemik hem de lipit profili üzerindeki olumlu etkilerini potansiyalize etmiştir (34).

Mandlik ve arkadaşları; şilajit içeren polih Herbal formülasyon (DRF/AY/5001) ile sıçan ve fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, özellikle 600 mg/kg dozda formülasyonun hipoglisemik etkisinin 4 mg/kg glibenklamid ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğunu, glukoz tolerans testinde 150, 300 ve 600 mg/kg DRF/AY/5001 ve 4 mg/kg glibenklamid'in plazma glukozunu kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşürdüğünü ve bu etkinin özellikle 300 mg/kg DRF/AY/5001 dozunda maksimum olduğunu saptamışlardır. Epinefrin ile indüklenen hiperglisemi üzerine 300 ve 600 mg/kg DRF/AY/5001'in ve mutad doz glibenklamid'in anlamlı inhibitör etkisinin olduğunu, alloksan ile indüklenen diabette 600 mg/kg dozda DRF/AY/5001'in kan glukozunu anlamlı oranda azalttığını göstermişlerdir. Yine formülasyonun uzun dönem tedavide, langerhans hücrelerinde alloksan ile indüklenen histolojik değişiklikleri hafiflettiği özellikle 600 mg/kg doz grubunda, Alloksan'a bağlı olarak Langerhans adacıklarında gözlenen fibrotik

ve nekrotik değişiklikleri tümüyle ortadan kaldırdığını gözlemişlerdir (16).

### 3.5. Antialerjik aktivite

Şilajit ve onun temel aktif bileşenleri fulvik asit, 4-metoksi-6-karbometoksibifenil ve 3,8-dihidroksi-dibenzo-alfa-piron'un zararlı uyarılara karşı mast hücre degranülasyonu ve parçalanması üzerine etkileri çalışılmıştır. Şilajit ve aktif bileşenleri duyarlı mast hücrelerinin antijenle indüklenmiş degranülasyonunu anlamlı ölçüde azaltmış, duyarlanmış gine domuzu ileumunun antijenle tetiklenen spazmını belirgin biçimde inhibe etmiş ve mast hücrelerinden histamin değarjına yol açan 48/80 maddesinin yol açtığı mast hücresi degranülasyonunu önlemiştir (35).

### 3.6. Öğrenme, hafıza ve anksiyete üzerine etkileri

Dinesh ve arkadaşları; yukarıda bahsedilen kronik yorgunluk sendromu çalışmasında anksiyete ile ortaya çıkan davranış kalıbı üzerine şilajitin olumlu etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Yüzme stresi ile oluşan anksiyetenin neden olduğu immobilite periyodu artışı, 21 günlük şilajit tedavisi ile (25, 50 ve 100 mg/kg dozlarda) özellikle 14 ve 21. günlerde anlamlı düşüş göstermiştir. Yine oluşturulan anksiyete ile kısalan tırmanma periyodları 21. günde ve tüm dozlarda anlamlı artış göstermiştir (17).

Ghosal ve arkadaşları şilajit'in öğrenme ve hafıza fonksiyonları üzerindeki etkisini değerlendirmek için ratların aktif kaçınma, labirent ve açık alan davranışlarını incelemişlerdir. İşlenmiş şilajitin öğrenme ve hatırlama fonksiyonlarını arttırdığı, işlenmemiş şilajitin ise her iki fonksiyon için düzensiz yanıtlar ürettiğini göstermişlerdir. İşlenmiş şilajit'in 'U' şekilli doz- yanıt eğrisi bilişsel fonksiyonları düzelten diğer

ajanlarınkine benzetilmiştir. Yine işlenmiş şilajit 25-50 mg/kg p.o. dozda açık alan davranış testinde anlamlı düzeyde anksiyolitik etkinlik göstermiştir. Sonuçta daha önceki çalışmaların sonuçları ile kendi bulgularını birleştirdiklerinde şilajitin immün sistem ile santral sinir sistemi arasındaki iletişimi arttırarak anksiyolitik etki gösterdiği sonucuna varmışlardır (36).

Biyokimyasal çalışmalar; kısa süreli şilajit tedavisinin sıçan beynindeki monoamin ve monoamin metabolitleri düzeylerini anlamlı ölçüde etkilemediğini göstermiştir. Fakat 5 günden uzun süren şilajit tedavisinin sıçan beyinde 5-hidroksi-indol-asetik asit konsantrasyonunu azalttığı buna karşılık dopamin, homovalinik asit ve 3,4-dihidroksifenil asetik asit konsantrasyonlarını arttırdığı ve noradrenalin ve 3-metoksi-4-hidrofeniletillen glikol düzeylerini değiştirmediğini gösterilmiştir. Çalışmalar şilajitin hafıza fonksiyonunu arttırıcı ve anksiyolitik etkilerinin 5-hidroksitriptamin çevrimindeki azalma ve dopaminerjik aktivitedeki artışa bağlı olduğunu ortaya koymuştur (37).

Alzheimer hastalığı amiloid-β içeren hücre dışı plaklar ve hücre içi tau proteini yumaklarını içeren nörodejeneratif bir hastalıktır. Çözünebilen peptidlerin ya da oligomerlerin, çözünemeyen fibrillere dönüşümü, bu yumak formasyonu ve nörodejeneratif süreç açısından en önemli olaydır. Bugün için birçok tedavi stratejisi tau flamanı oluşumunu önlemeyi yada oluşmuş olanları çözmeyi amaçlamaktadır. Cornejo ve ark.; fulvik asit'in in vitro ortamda tau proteininin fibrillerinin uzunluğunu ve morfolojisini değiştirerek agregasyonunu önlediğini yine oluşmuş fibrillerin boylarını kısaltarak ve hidrofobik

düzeyde etki ederek onları parçaladığını göstermişlerdir (38).

### 3.7. Spermatojenik ve Oojenik Etki

Park ve arkadaşları; şilajitin fertilitate artırıcı bir ajan olarak kullanılabilirliğini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, 7 haftalık dişi ve erkek sıçanlara 6 hafta boyunca oral yolla, distile su içerisinde çözdükleri şilajitten 2 mg/kg hacim ve sırasıyla 25, 50 ve 100 mg/kg/gün dozda kür uygulamışlardır. Sonuçta şilajitin spermatogenezde doz bağımlı olarak bir artış oluşturduğunu buna karşılık testis dokusunda histopatolojik herhangi bir değişiklik meydana getirmediğini göstermişlerdir. Yine dişi sıçanlarda şilajitin oosit çoğalma ve farklılaşmasını başlattığı, diöstrusu belirgin biçimde kısaltarak ovülasyon frekansını arttırdığı saptanmıştır (39).

Yine Biswas ve arkadaşları; oligospermik hastalarda işlenmiş şilajit'in spermatojenik aktivitesini değerlendirmişlerdir. Bu amaçla semende 20 milyon/1 ml altında sperm sayısına sahip 35 infertil erkek çalışmaya dahil edilmiş ve hastalara 100 mg'lık işlenmiş şilajit tabletlerinden 90 gün boyunca günde iki kez verilmiştir. Semenogram değerlendirmesinde total sperm sayısının anlamlı düzeyde arttığı (% 61.4) ( $P<0.001$ ), iltihabi ve epitelyal hücrelerin anlamlı derecede azaldığı (sırasıyla %55.5 ve %81.1) ( $P<0.001$ ), sperm motilitesinin arttığı ( $P<0.001$ ), normal sperm yüzdesinin 90 gün sonunda % 18.9 arttığı ( $P<0.001$ ) gözlenmiştir. Spermatogenez açısından çok önemli olan testesteron, Luteinizan Hormon (LH), Folikül Stimulan Hormon (FSH) gibi biyokimyasal belirteçler değerlendirildiğinde serum testesteron ve FSH değerlerinin anlamlı artış gösterdiği

(sırasıyla  $P<0.001$  ve  $P<0.05$ ), serum LH değerinde ise anlamlı bir değişim olmadığı gözlenmiştir (22).

### 3.8. Antihiperlipidemik Etki

Yukarıda farklı terapötik etkilerinin de tartışıldığı birçok çalışma aynı zamanda şilajit'in total kolesterol ve trigliserid düzeylerini düşürüp HDL kolesterol düzeylerini yükselterek kan lipit profilini olumlu yönde etkilediğini göstermiştir (19-21,34).

Yine Mudassara ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hiperlipidemik diyetle beslenen albino sıçanlarda şilajit ile simvastatin'in etkinlikleri karşılaştırılmıştır. 8 hafta boyunca hiperlipidemik diyet uygulanan ve bu süre içinde şilajit ve simvastatin ile tedavi edilen sıçanlarda 8 hafta sonunda, bu iki grup karşılaştırıldığında total kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında fark olmadığı, yani şilajit'in total kolesterol ve trigliserid düzeylerini düşürmede simvastatin kadar etkili olduğunu, HDL düzeyleri karşılaştırıldığında şilajit grubunda HDL düzeyinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı artış gösterdiği, bununla birlikte şilajit ve simvastatin grupları karşılaştırıldığında simvastatin'in HDL'yi arttırmada daha etkili olduğu gözlenmiştir. Yine LDL düzeyleri açısından şilajit ve simvastatin gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı düşüş olduğu, bununla birlikte simvastatin'in LDL düzeyini düşürmede daha etkin olduğu görülmüştür (40).

### 4. Şilajit'in Güvenlik Profili

Velmurugan ve arkadaşları (2012); 91 gün boyunca oral yoldan 500, 2500 ve 5000 mg/kg/gün dozda şilajit verdikleri sıçanlarda şilajitin kronik toksisitesini değerlendirmişlerdir. Serum demir değerleri

açısından gruplar arası fark gözlenmemiştir. Organlardaki demir değerleri yalnızca 5000 mg/kg grubundaki karaciğer dokusunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ( $P<0.05$ ). Organ ağırlıkları bakımından karşılaştırıldığında şilajit tedavili grupların hiçbirinde kalp, akciğer, karaciğer, böbrek, dalak, mide, bağırsaklar, testis ve over ağırlıklarında atrofi ya da hipertrofi bulgusuna rastlanmamıştır. Histolojik olarak ise yüksek doz grubundaki karaciğer konjesyonu ve hepatosit dejenerasyonu ile bağırsak villuslarında füzyon dışında diğer organlar normal görünüm sergilemiştir (41).

Biswas ve arkadaşları; spermatojenik etki çalışmasında şilajitin güvenlik profilini de değerlendirmişlerdir. Bu amaçla 90 gün boyunca günde 200 mg şilajit uyguladıkları infertil erkek hastalarda sistemik toksisiteye işaret edebilecek serum üre, ürik asit, serum bilirubin, total protein, serum globulin, SGPT, SGOT ve alkalin fosfataz değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemişlerdir. Yalnızca şilajit'in hipoglisemik etkisine bağlı olarak açlık kan şekerinde anlamlı bir düşüş gözlenmiş ( $P<0.05$ ), yine serum kreatinindeki anlamlı düşüş ( $P<0.05$ ) de şilajitin renal profili değiştirmedeği şeklinde yorumlanmıştır (22).

## Sonuç

Kahverenginden siyaha çalan renkte humustan zengin bir madde olan şilajit pek çok ülkenin geleneksel tıp sisteminde neredeyse 3000 yıldır kullanılmaktadır. Ayurveda, Sidhha ve Unani gibi geleneksel tıp sistemleri, şilajitten övgüyle bahsetmekteyse de bu metinlerde şilajite atfedilen özelliklerin çoğu hala bilimsel geçerlilikten yoksundur. Bu güne kadar yapılan çalışmalar şilajitin antioksidan, antidiabetik, immunmodülatör, antihiperlipidemik ve bilişsel fonksiyonlar

üzerindeki olumlu etkileri gibi teröpatik etkilerini ortaya koymuştur. Bununla birlikte şilajiti oluşturan bileşenlerin yapısı, fizikokimyasal özellikleri ve teröpatik etkinliğini tam olarak ortaya çıkarmak için daha çok prelinik ve klinik çalışma yapılması gerekliliği açıktır.

## Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO), 2000. General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine. WHO, Geneva.
2. Kamboj VP. Herbal medicine. Current science. 2000;78:35-9.
3. Suraj P Agarwal, Rajesh Khanna, Ritesh Karmarkar, Md. Khalid Anwer, Roop K Khar. Shilajit: A Review. Phytother. Res. 2007;21:401-5.
4. Rajesh Khanna, Matthias Witt, Md. Khalid Anwer, Suraj P Agarwal, Boris P Koch. Spectroscopic characterization of fulvic acids extracted from the rock exudate shilajit, Organic Geochemistry. 2008;39:1719-24.
5. Frolova LN, Kiseleva TL. Chemical composition of mumijo and methods for determining its authenticity and quality (a review). Pharmaceutical Chemistry Journal. 1996;30:543-7.
6. Winston D, Steven M. Adaptogens: herbs for strength, stamina, and stress relief. Vermont: Healing Arts Press Rochester; 2007;202-4.
7. Thiyagarajan R, Sunderrajan A. Gunapadam Thathu Jeeva Vaguppu, fourth ed. Directorate of Indian Medicine and Homeopathy, Chennai, India. 1992.
8. Ghosal S, Lal J, Singh SK, Goel RK, Jaiswal AK, Bhattacharya SK. The need for formulation of shilajit by its isolated

- active constituents. *Phytother Res.* 1991;5:211-6.
9. Al-Himaidi AR, Mohammed U. Safe use of salajeet during the pregnancy of Female mice. *Online Journal of Biological Science.* 2003;3:681-4.
  10. Ghosal S. Chemistry of shilajit, an immunomodulatory rasayan. *Pure and Applied Chemistry.* 1990;62:1285-8.
  11. Schpetkin IA, Khlebnikov AI, Kwon, BS. Medical drugs from humus matter: focus on mumie. *Drug Development Research.* 2002;57:140-59.
  12. Agarwal SP, Khanna R, Karmarkar R, Anwer MK, Khar RK. Shilajit: a review. *Phytotherapy Research.* 2007;21:401-5.
  13. Ghosal S, Lata S, Kumar Y, Gaur B, Misra N. Interaction of Shilajit with biogenic free radicals. *Indian J. Chem.* 1995;34:596-602.
  14. Ghosal S. Free radicals, oxidative stress and antioxidant defense. *Phytomedica.* 2000;21:1-8.
  15. Rege A, Juvekar P, Juvekar A. In Vitro Antioxidant And Anti-Arthritic Activities Of Shilajit. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* Vol 4, Issue 2, 2012.
  16. Rahul V Mandlik, Sandya K Desai, Suresh R Naik. Antidiabetic activity of a polyherbal formulation (DRF/AY/5001), *Indian journal of experimental biology.* 2008;46:599-606.
  17. Dinesh Kumar Surapaneni, Sree Rama Shiva Shanker Adapa, Kumari Preeti, Gangineni Ravi Teja, Muruganandam Veeraragavan, Sairam Krishnamurthy. Shilajit attenuates behavioral symptoms of chronic fatigue syndrome by modulating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and mitochondrial bioenergetics in rats, *Journal of Ethnopharmacology.* 2012;143:91-9.
  18. Mohamed-I, Kotb El-Sayed, Hatem-K. Amin and Ali-G. Al-Kaf. Anti-Microbial, Anti-Oxidant and, Anti-Ulcerogenic Effects of Shilajit on Gastric Ulcer in Rats. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology.* 2012;8(1):26-39.
  19. Sharma P, Jagrati JHA, Shrinivas V, Dwivedi LK, Suresh P and Sinha M. Shilajit: Evaluation of its Effects On Blood Chemistry of Normal Human Subjects, *Ancient Science of Life, Vol: XXIII(2) October, November, December 2003;114-9.*
  20. Vivek B, Wilson E, Nithya Devi SV, Velmurugan C, Kanan M. Cardioprotective activity of *shilajit* in isoproterenol-induced myo-cardial infarction in rats: A biochemical and histopathological evaluation, *Int. J. Res. Phytochem. Pharmacol.* 2011;1(1):28-32.
  21. Ghosh Rumi, Kadam Parag, Kadam Vilasrao. Antioxidant and hypolipidemic activity of Kumbhajatu in hypercholesterolemic rats. *International Journal of Ayurveda Research.* 2010;1:159-162.
  22. Biswas TK, Pandit S, Mondal S. Clinical evaluation of spermatogenic activity of processed shilajit in oligospermia. *Andrologia.* 2009;42:48-56.
  23. Saxena N, Upendra DN, Raj SK et al. Modulation of oxidative and antioxidative status in diabetes by *Asphaltum panjabinum*. *Diabetes Care.* 2003;26:2469-70.
  24. Knoll J. Pharmacological basis of the therapeutic effect of (-) deprenyl in age-related neurological diseases. *Medicinal Research Reviews.* 1992;12:505-24.
  25. Ghosal S, Singh SK, Kumar Y et al. Shilajit. 3. Antiulcerogenic of fulvic acids and 4-methoxy-6-

- carbomethoxybiphenyl isolated from Shilajit. *Phytother Res.* 1998;2:187–91.
26. Goel RK, Bannerjee RS, Acharya SB. Anti-ulcerogenic and anti-inflammatory studies with Shilajit. *J Ethnopharmacol.* 1990;29:95–103.
  27. Tiwari P, Ramarao P, Ghosal S. Effects of Shilajit on the development of tolerance to morphine in mice. *Phytotherapy Research.* 2001;15:177–9.
  28. Igor A Schepetkin, Gang Xie, Mark A Jutila and Mark T Quinn. Complement-fixing Activity of Fulvic Acid from Shilajit and Other Natural Sources, *Phytother. Res.* 2009;23:373–84.
  29. Agarwal SP, Khanna R, Karmarkar R, Anwer MK, Khar RK. Shilajit: a review. *Phytotherapy Research.* 2007;21:401-5.
  30. Rege A, Ambaye R, Deshkumh R. Evaluation Of Medicinal Plants & Shilajit for Anti-HIV Activity, *Indian Medicinal Plants, Mangrove Plants and Shilajit*, 2012-01-11, 224.
  31. Ghosal S. *Shilajit in Perspective*, first ed. Alpha Science International Limited, Oxford, United Kingdom.
  32. Gupta GD, Sujatha N, Dhanik A, Rai NP, 2010. Clinical evaluation of Shilajatu Rasayana in patients with HIV infection. *Ayu Journal.* 2006;31:28–32.
  33. Bhattacharya SK. Shilajit attenuates streptozocin induced diabetes mellitus and decrease in pancreatic islet superoxide dismutase activity in rats. *Phytother Res.* 1995;9:41–4.
  34. Trivedi NA, Mazumdar B, Bhatt JD, Hemavathi KG. Effect of shilajit on blood glucose and lipid profile in alloxan-induced diabetic rats. *Indian journal of pharmacology.* 2004;36:373-6.
  35. Ghosal S, Lal J, Singh SK et al. Mast cell protecting effects of Shilajit and its constituents. *Phytother Res.* 1989;3:249–52.
  36. Ghosal S, Lal J, Jaiswal AK, Bhattacharya SK. Effects of Shilajit and its active constituents on learning and memory in rats. *Phytother Res.* 1993;7:29–34.
  37. Jaiswal AK, Bhattacharya SK. Effects of Shilajit on memory, anxiety and brain monoamines in rats. *Indian J Pharmacol.* 1992;24:12–7.
  38. Cornejo A, Jiménez JM, Caballero L, Melo F, Maccioni RB. Fulvic acid inhibits aggregation and promotes disassembly of tau fibrils associated with Alzheimer's disease, *J Alzheimers Dis.* 2011;27(1):143-53.
  39. Jeong-Soog Park, Gee-Young Kim, Kun Han. The spermatogenic and ovogenic effects of chronically administered shilajit to rats. *Journal of Ethnopharmacology.* 2006;107:349-53.
  40. Mudassara Saqib, Samina Kausar, Shahnaz Akhtar, Apr. 2012. Effect of Shilajit on Lipid Profile of Hyperlipidemic Albino Rats and Comparison with Simvastatin. [http://pjmhsonline.com/AprJune2012/effect\\_of\\_shilajit\\_on\\_lipid\\_profile%20of%20hyperlipidemic%20albino%20rats.htm](http://pjmhsonline.com/AprJune2012/effect_of_shilajit_on_lipid_profile%20of%20hyperlipidemic%20albino%20rats.htm)
  41. Velmurugen C, Vivek B, Wilson E, Bharathi T, Sundaram T. Evaluation of safety profile of black shilajit after 91 days repeated administration in rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.* 2012;210-4.

