

الأذيات الكبدية المحدثة بالأدوية والدور الوقائي لبعض العقاقير النباتية

د. نعى كامل حسن*، نور كعدي**

*(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: nouma.hasan@manara.edu.sy)**(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: nourkadi53@gmail.com)

المخلص

يعد الكبد عضواً مهماً متعدد الوظائف يلعب دوراً في الاستقلاب وإزالة السموم من الدم وتكوين الصفراء وتوازن الشحوم ومعالجة المواد الغريبة. تعد الأذية الكبدية المحدثة بالأدوية DILI مصطلحاً شاملاً يصف مجال الاستجابات المرضية بعد التعرض لمركبات كيميائية ذات سمية محتملة للكبد. وتعد دراسة السمية الكبدية للدواء أمراً مهماً في مراحل تطوير الدواء وقد تكون سبباً رئيسياً لإيقاف عملية تطوير الدواء. يعود سبب التلف الكبدي المحدث بالسمية الدوائية إلى الإجهاد التأكسدي والضرر الالتهابي أو موت الخلايا المبرمج أو التخر. يسرع التعرض للسموم الكبدية من تفاقم المرض الكبدي الموجود مسبقاً ويزيد من معدل الوفيات وقد تتطور بعض حالات DILI إلى قصور كبدي حاد. تبرز أهمية بعض العقاقير النباتية لما لها من تأثيرات وقائية على الكبد نظراً لاحتوائها على مستقلبات فعالة كالقلويدات والفلافونويدات وعديدات الفينول ذات الفعالية المضادة للأكسدة والالتهاب والمدرّة للصفراء والمضادة للموت الخلوي والتخر. **كلمات مفتاحية** _ أذية كبدية، إجهاد تأكسدي، نباتات طبية، مدرّة للصفراء.

ABSTRACT

The liver is an important multifunctional organ that plays a role in metabolism, blood detoxification, bile formation, lipid homeostasis, and processing of foreign substances. Drug-induced liver injury (DILI) is an umbrella term that describes the range of pathological responses following exposure to chemical compounds with potential liver toxicity. Studying the hepatotoxicity of the drug is important in the drug development stages and may be a major reason for stopping the drug development process. Drug toxicity-induced liver damage is due to oxidative stress, inflammatory damage, apoptosis, or necrosis. Exposure to hepatotoxins accelerates the progression of pre-existing liver disease, increases mortality, and some cases of DILI may progress to acute liver failure. The importance of some medicinal plants is highlighted because of their protective effects on the liver because they contain active metabolites such as alkaloids, flavonoids, and polyphenols that have antioxidant, anti-inflammatory, cholagogue, and anti-apoptosis and anti-necrosis activities.

Keywords _ Liver injury, Oxidative stress, Medicinal plants, Cholagogues.

1. مقدمة

الأذية الكبدية المحدثة بالأدوية drug-induced liver injury (DILI)، التي تم وصفها لأول مرة في ستينيات القرن العشرين، هي مصطلح شامل يصف مجال الاستجابات المرضية في الكبد بعد التعرض لمركبات كيميائية ذات سمية محتملة للكبد. يحدث DILI عندما يتغير استقلاب الدواء ويؤدي إلى تلف كبدي يعزى

إلى الإجهاد التأكسدي، أو الضرر الالتهابي، أو موت الخلايا المبرمج، أو التخر أو انهيار غشاء الميتوكوندريا وخلل في الأعضاء. يمكن تصنيف DILI إلى نوع يمكن التنبؤ به (أساسي/ذاتي Intrinsic) أو تلقائي (خاص أو مميز idiosyncratic) حيث يرتبط الأخير بأكثر التظاهرات السريرية المبلغ عنها. تكون

المضيفة مثل البروتينات و DNA والأنزيمات والدهون واستنفاد مضادات الأكسدة الخلوية وخلل الميتوكوندريا. قد يؤدي هذا إلى فقدان وظيفة البروتين، أو زيادة في مستويات أنواع الأكسجين التفاعلية reactive oxygen species (ROS) ما يعزز التلف بالإجهاد التأكسدي، أو تراكم المستقبلات السامة أو يؤدي إلى سلسلة من الاستجابات المناعية التي تؤدي في النهاية إلى موت الخلايا. قد تؤدي التغيرات المورفولوجية في خلايا الكبد إلى تنخر أو موت الخلايا المبرمج بوساطة الأنماط الجزيئية المرتبطة بالضرر damage associated molecular patterns (DAMPs) التي تستهل مسارات الإشارة. ترتبط محبة الدواء للدهون بشكل إيجابي مع خطر الـ DILI لأن هذا قد يحفز قبط خلايا الكبد للدواء، ما يؤدي إلى مستويات سامة من المستقبلات التفاعلية.

أ. الخلل الاستقلابي وأذية الخلايا والإجهاد التأكسدي

قد يحدث خلل في الميتوكوندريا الكبدية عندما تعطل المستقبلات التفاعلية المعقدات المشاركة في سلسلة نقل الإلكترون في الميتوكوندريا، مما يؤدي إلى زيادة تكوين ROS، وهو نتيجة لتفاعل الإلكترونات قبل الأوان مع الأكسجين الجزيئي. يعدل الغلوتاثيون (GSH)، وهو مضاد أكسدة خلوي داخلي، ROS عن طريق الإرجاع. قد يحدث استنفاد لمخازن GSH بمرور الوقت أو قد تكون الكمية غير كافية لإرجاع الجذور الحرة إلى مستويات آمنة مما يؤدي إلى تلف المكونات الخلوية. هناك مسار إشارات آخر قد يؤدي إلى الإفراط في إنتاج ROS وهو الالتهاب عن طريق إطلاق وسائط التهابية مثل TNF- α و IFN- γ حيث تنخفض تراكيز ATP وهو ما يحدث عند بداية تلف خلايا الكبد، وهذا يؤدي إلى تقاوم إنتاج mtROS. يؤدي ارتفاع مستويات ROS إلى تنشيط المسام الانتقالية لنفاذية الميتوكوندريا (MPTP)،

(mitochondrial permeability transition pore) ما يعزز إنتاج ROS ويؤدي إلى انتفاخ الميتوكوندريا أو الموت المبرمج أو التنخر. يُظهر الشكل 1 ملخصاً لأذية الميتوكوندريا.

التفاعلات الأساسية أقل شيوعاً، ولها فترة كمون أقصر وغالباً ما توصف بأنها يمكن التنبؤ بها وتعتمد على الجرعة وقابلة للتكرار في النماذج الحيوانية. ومن الأدوية المتورطة غالباً الأسيتامينوفين والأسبرين والكوكائين. أما التفاعلات التلقائية لا يمكن التنبؤ بها، ولا تعتمد على الجرعة، وتظهر زمن كمون متغير ولا يمكن استنتاجها تجريبياً في النماذج الحيوانية. يمكن أيضاً تصنيف طبيعة الأذية الكبدية المُحدثَة بالأدوية وفقاً لنوع الخلايا الكبدية المصابة فقد تظهر على شكل أنماط ظاهرية خلوية كبدية أو ركودية أو مختلطة. تتنوع الخصائص من كونها بدون أعراض مع ارتفاع طفيف في مستويات ناقلة أمين الألانين alanine transferase (ALT) إلى اليرقان واعتلال الدماغ وقصور الكبد الحاد.

تتميز أذية الكبد الحادة بتنخر كبير في خلايا الكبد بينما تميل الحالات المزمنة إلى إظهار تليف في خلايا الكبد. تظهر أنماط الإصابة الركودية مع مستويات مرتفعة من الفوسفاتاز القلوي. تظهر هذه الأذيات مع وظيفة إفرازية صفراوية غير طبيعية. تجمع الأذيات المختلطة (التهاب الكبد الركودي) بين خصائص تشمل تلف خلايا الكبد أو انسداد القناة الصفراوية أو التدهور أو مشاكل في إفراز الصفراء. قد تكون الأذية الكبدية المُحدثَة بالأدوية نتيجة للسمية المباشرة من المواد الغريبة أو مستقبلاتها أو بشكل غير مباشر من خلال استجابة الجهاز المناعي الشاذة.

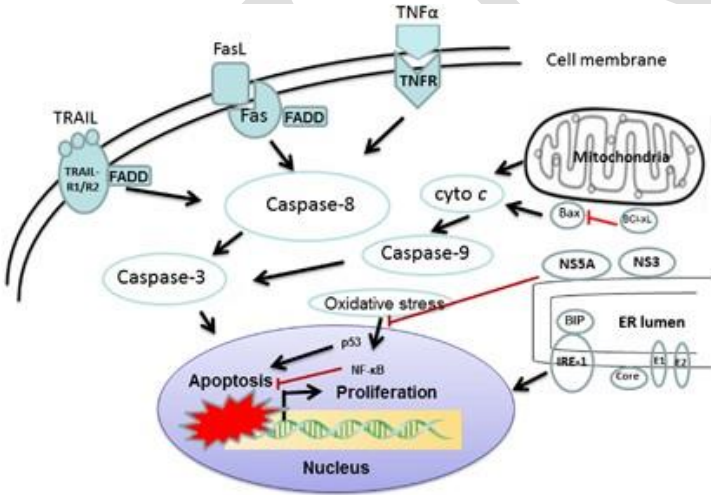
II. الآليات الكامنة للأذيات الكبدية المُحدثَة بالأدوية

ترتبط الأذيات الكبدية بواحد أو أكثر من المسارات الجزيئية استجابةً لإعطاء المركبات الغريبة وتختلف بين الأفراد اعتماداً على عوامل المضيف ما يجعل التنبؤ بالتفاعلات الدوائية الضارة أمراً صعباً للغاية. تعمل أنزيمات وناقلات استقلاب الدواء، وخاصة أنزيمات السيتوكروم P450 (CYP450) على تحويل الأدوية إلى مستقبلات من خلال التفعيل الحيوي. قد تكون المنتجات الاستقلابية متفاعلة كيميائياً

chemically reactive metabolites (CRM) وتُمَارَس إجهاداً خلوياً من خلال الروابط التساهمية بين الجزيئات الكبيرة

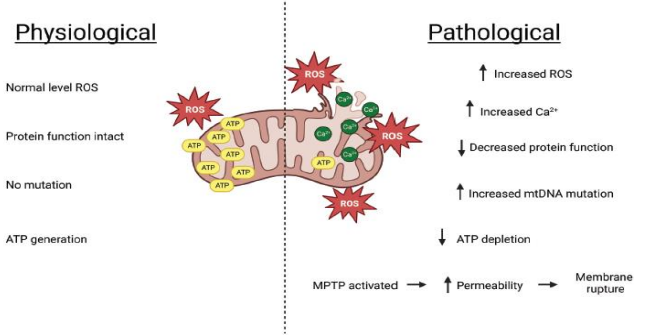
بين البروتينات المنظمة Bcl-2 المسببة للتموت والمضادة للتموت المسار الداخلي. يتفعل Bax الذي يبدأ لاحقاً بجعل الغشاء الخارجي للميتوكوندريا نفوذاً، ويعتبر هذا "نقطة اللاعودة" في موت الخلايا المبرمج، حيث يؤدي هذا إلى توسيع مسام غشاء الميتوكوندريا، وهذا يتيح انتشار البروتينات من الحيز بين الغشائي إلى العصارة الخلوية، وأحداهما هو السيتركروم C.

ينضم السيتركروم C إلى عامل تفعيل بروتياز الموت المبرمج 1 ليشكل الأبوتوسوم apoptosome. يقوم الأبوتوسوم بتنشيط كاسباز 9 (CASP-9) الذي بدوره يفعل بعد ذلك CASP3 وCASP7، مما يؤدي إلى موت الخلايا عن طريق التجزئة النووية، وانحياز البروتين (تحلل البروتينات proteolysis) أو تكثيف الكروماتين. يكون المسار الخارجي أبسط ويتم تنفيذه عندما ترتبط مستقبلات عامل نخر الورم ومستقبلات الموت ومستقبلات Fas برابطاتها الخاصة (TNF- α ، TRAIL، FASL). بعد ذلك، يؤدي هذا إلى تفعيل بروتين مجال الموت المرتبط بـ FAS-associated death domain FAS (FADD) والذي يتفاعل مع pro-caspase-8 و pro-caspase-10 الذي يؤدي إلى إنتاج CASP8 وCASP10، وبالتالي تعمل هذه الكاسبازات على تفعيل CASP3 وCASP7 وتقريب المسار إلى مرحلة التنفيذ المذكورة أعلاه.



الشكل 2: الطريق الداخلي والخارجي للموت الخلوي للخلايا الكبدية

تشمل الأدوية المرتبطة بالأذية التأكسدية الفلوتاميد وحمض الفالبريك والتروغليازون والديكلوفيناك.



الشكل 1: التغيرات المرضية الكبدية المعقدة المرتبطة بخلل الميتوكوندريا الناتج عن التفاعلات الدوائية الضارة. يؤدي الإجهاد التأكسدي إلى زيادة حمل الكالسيوم ما يؤدي إلى تراكم المزيد من ROS لاحقاً. تسبب أنواع الأكسجين أذية DNA الميتوكوندريا، وتغير وظائف البروتين، وتحد من التنفس الميتوكوندري ما يؤدي إلى انخفاض مستويات ATP وتنشيط مسام نفاذية الميتوكوندريا. وهذا يزيد من النفاذية وتمزق غشاء الميتوكوندريا في النهاية.

ب. إجهاد الشبكة الإندوبلازمية

أُبلغ عن حدوث إجهاد الشبكة الإندوبلازمية كحدث لاحق ضمن الخلل الاستقلابي ويُعتقد أنه يحدث بسبب:

- (1) الإفراط في تراكم ROS
 - (2) عدم التوازن في مستويات Ca^{2+} داخل الخلية
 - (3) تفعيل استجابة البروتين غير المطوي.
- يتم تنظيم استجابة البروتين غير المطوي من خلال التغذية الراجعة السلبية عن طريق تقليل تصنيع البروتين، وتحلل الرنا المرسال، ومنع الترجمة وعمليات ما بعد الترجمة وكذلك نقل البروتينات غير المطوية إلى السيتوبلازم من أجل التحلل.

ت. مسارات إشارات موت الخلايا المبرمج والإشارات التنخرية

قد تؤدي السمية المباشرة للأدوية، أو إجهاد العضيات داخل الخلايا، أو تلف غشاء خلايا الكبد إلى تفعيل مسارات إشارات الخلية التي تؤدي إلى الموت المبرمج أو التنخر. ينظم التوازن

بنية القنوات بين الفصيصات أو القنوات الكبدية المشتركة ولكنها قد تؤثر أيضاً على القنوات الأصغر. يُعتقد أن أذيات القناة الصفراوية هي نتيجة فرط الحساسية للخلايا التائية ولكنها قد تحدث أيضاً عندما تتعرض الظهارة الصفراوية بشكل مباشر للمستقبلات التفاعلية كيميائياً (CRMs) التي تفرز بعد التحول الحيوي. تشمل الأدوية المستخدمة بشكل متكرر والمعروفة بأنها تسبب إصابات ركودية الكربامازيبين، أموكسيسيلين-كلافولانات، سلفاميثوكسازول وفلوكسوريدين.

ج. الأذيات المناعية في DILI

يتم إثراء الكبد بالكامل بمجموعات متنوعة من الخلايا المناعية لكل من أجهزة المناعة الفطرية والتكيفية. تشمل الخلايا المناعية الفطرية المقيمة في الكبد خلايا كوبفر (Kupffer cells) (KC)، والخلايا التغصنية dendritic cells (DC)، والخلايا القاتلة الطبيعية، والخلايا المفاوية الفطرية، وغيره من الخلايا. من المعتقد أن الجهاز المناعي يلعب دوراً حيوياً في بدء وشفاء DILI. تحدث الأذيات المناعية عندما يثير تفاعل فرط الحساسية استجابة التهابية تشمل كلا من الجهاز المناعي الفطري والتكيفي. يتعرض الكبد في كثير من الأحيان لمستضدات غريبة بسبب دوره في التصفية الحيوية، وبالتالي يظهر استعداداً تجاه التحمل المناعي لتجنب الاستجابة المفرطة. أشار Dara و Kaplowitz إلى أن هذا التحمل يتم إعاقته ومنعه في DILI. قد ترتبط مستقبلات الدواء إما بشكل تساهمي أو غير تساهمي مع أنزيمات CYP450 مما يؤدي إلى تكوين مركب بروتين - دواء يشبه الناشب haptens. قد ترتبط هذه المعقدات البروتينية الدوائية الشبيهة بالناشبة بالبروتينات الداخلية لتكوين هياكل المستضدات الجديدة التي يتم تقديمها إلى الخلايا التائية + CD8 السامة للخلايا عبر معقدات MHC II التي تبدأ تنظيم عوامل النسخ Fas و TNF- α والتي تؤدي في النهاية إلى موت الخلايا بعد جذب الخلية المناعية. قد يؤدي الإجهاد الخلوي إلى إطلاق أنماط جزيئية المرتبطة بالضرر (DAMPs) والتي ترتبط بمستقبلات التعرف على الأنماط على الخلايا المقدمة للمستضد والتي تحفز فيما بعد الاستجابة المناعية التكيفية.

يتم تنشيط مسار التخر عن طريق تنشيط المسام الانتقالية لنفاذية الميتوكوندريا ويؤدي إلى تورم الخلايا وفقدان سلامة الغشاء البلازمي وموت الخلايا في النهاية. يمكن إثارة التخر عن طريق الإجهاد الخلوي (وخاصة الإجهاد التأكسدي)، أو استنفاد ATP والكالسين calpain، أو تفعيل مستقبلات الموت (Fas و TNF- α).

في السنوات الأخيرة، تم تعريف الموت الخلوي المبرمج المعتمد على الحديد ferroptosis كآلية معقولة تدخل في أنواع معينة من DILI. أشار Lorincz وزملاؤه إلى أن إدخال الفيروستاتين-1 (وهو مثبط محدد لل ferroptosis) في خلايا الكبد الفأرية الأولية المعالجة بالأسيتامينوفين يزيد من قابلية الخلية للنمو، ومن المثير للاهتمام أن الفيروستاتين-1 لم يكن له أي تأثير ملحوظ على نشاط CYP2E1 أو تغيير محتوى GSH داخل الخلايا. لذلك، تم التوصل إلى أن التأثير الوقائي على موت الخلايا الناجم عن الباراسيتامول مستقل عن تداخل استقلاب الدواء إلى N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI).

Pyroptosis (الموت الخلوي الحُمي المبرمج) هو عبارة عن آلية موت الخلايا الالتهابية (الخلايا تحت ظروف الإجهاد، تقوم بتنظيم مجال البيرين لعائلة المستقبلات Nod-like التي تحتوي على ثلاثة جسيمات التهابية inflammasomes) مما يؤدي إلى تفعيل الكاسباز الذي وجد أنه يدمر خلايا الكبد ويزيد من التهاب الأعضاء. في دراسة مثيرة للاهتمام، أثبت Xiang وزملاؤه أن الـ pyroptosis المرتبط بالالتهاب كان متورطاً في أذية الكبد الناجمة عن النيواسيتاميد والأسيتامينوفين في الفئران.

ث. أذية القناة الصفراوية

داخل النظام الصفراوي، تعمل الخلايا الصفراوية على تعزيز تكوين الصفراء وتنظيمها. تحدث أذيات القناة الصفراوية في حالة أذيات الكبد الركودية أو المختلطة وتتميز بتدمير الظهارة الصفراوية مما يؤدي إلى تليف الكبد الصفراوي. تؤدي العوائق في الجهاز القنوي إلى انقطاع في تدفق الصفراء وتراكم مكونات الصفراء داخل الدم. تؤثر هذه الإصابات في أغلب الأحيان على

الذين تم تشخيصهم بأذية الكبد من مستشفيات أو مناطق معينة. من الصعب مقارنة النتائج بشكل مباشر حيث تم استخدام معايير تشخيصية مختلفة مع تنوع التركيبة السكانية والاختلافات الوبائية في الوصفات الطبية ومساهمة استخدامات الأدوية في نتائج متباينة. كشف التحليل التلوي الذي أجري على حالات الـ DILI حول العالم عن اختلافات ملحوظة في العوامل التي يتم تناولها بشكل متكرر والمتورطة في المواقع الجغرافية. ولتسهيل المقارنة بشكل أكبر، ركزت بعض الدراسات على "الشرق" مقابل "الغرب"، وهي حدود مفاهيمية تعتمد على الثقافة والحالة التنموية بدلاً من الموقع الجغرافي وحدها، مثل انتشار الـ DILI الناجم عن أنواع الأدوية الرئيسية السامة للكبد (متلازمة نقص المناعة المكتسب والسل، العلاجات العشبية والمكملات الغذائية، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، المؤثرات العقلية والمضادات الحيوية). تظهر أدوية العلاج المضاد لفيروسات القهقرية/السل والمركبات العشبية انتشاراً أعلى بكثير في العالم الشرقي، في حين أن المضادات الحيوية ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والأدوية ذات التأثيرات العقلية تظهر انتشاراً أعلى في العالم الغربي.

IV. التقييم السريري والتدبير

قد يتأخر التدخل السريري في كثير من الأحيان بسبب عدم وجود أعراض محددة وفحوصات مخبرية. يعد الفحص السريري مفيداً للكشف عن الـ DILI ولكنه لا يشير إلى الإنذار أو المسببات. قد تحاكي الأعراض الاضطرابات الكبدية الأخرى مثل التهاب الكبد المناعي الذاتي مما يؤكد الحاجة إلى تشخيص الـ DILI عن طريق الاستبعاد. تُستخدم الارتفاعات في نشاط ALT وAST وALP ومحتوى البيليروبين الكلي في أغلب الأحيان للكشف ولكنها لا ترتبط بشكل موثوق بدرجة الضعف الكبدي، ولا تظهر قيمة إنذارية جيدة. يمكن تحليل المؤشرات الحيوية الأخرى أثناء التشخيص (معدّات بروتين الأسيامينوفين-سيستئين)، والتنبؤ (العلامات الجينية)، والإنذار (keratin-18، micro-RNA-122، ونازعة هيدروجين الغلوتامات، وmtDNA).

من المعروف أن الأنماط الجزيئية المرتبطة بالضرر ترتبط بمستقبلات toll-like (TLRs) ومستقبلات بورينية التي تعبر عنها KCs والتي تفرز مجموعة من الوسائط الالتهابية مثل IL6 وIL18 وTNF- α وIFN- γ وFas والتي تزيد من تحفيز تكاثر البلاعم. ومن المثير للاهتمام أنه تم العثور على TNF- α متورطاً في تكاثر خلايا الكبد في حالة تجديد الكبد على الرغم من كونه وسيطاً قوياً في السمية الكبدية.

في الـ iDILI، من المفهوم أن تفعيل الخلايا الليمفاوية التائية يعد عملية حاسمة في تلف خلايا الكبد. يتم تفعيل الخلايا التائية عندما تقدم الخلايا المقدمة للمستضد antigen-presenting cells (APCs) مستضدات دوائية أو مستضدات ذاتية معدلة دوائياً لهذه الخلايا. يتم بعد ذلك إصابة خلايا الكبد بشكل مباشر وتخضع للموت المبرمج بسبب تفعيل الخلايا التائية + CD8 السامة للخلايا. بالتوازي، يتم إطلاق السيتوكينات الالتهابية بواسطة الخلايا التائية المساعدة + CD4 والخلايا المناعية الأخرى، بما في ذلك البلاعم، والتي تزيد من الالتهاب والإصابة الكبدية اللاحقة. يعد تفعيل الخلايا التائية والآليات التي تتوسطها الأجسام المضادة هي المكونات السائدة للاستجابة المناعية في الأدبيات الركودية. قد تتحد الأجسام المضادة الذاتية أو الأجسام المضادة التي يسببها الدواء مع الخلايا الظهارية للقناة الصفراوية لتوليد معقدات مناعية تعمل على تفعيل المتممة وتلف القناة الصفراوية. يمكن التعرف على المستضدات المرتبطة بالخلايا الظهارية للقناة الصفراوية بواسطة الخلايا الليمفاوية + CD4، مما يؤدي إلى استجابة مناعية وإنتاج السيتوكينات التي تؤدي إلى تلف القناة الصفراوية. من الأدوية المستخدمة بشكل متكرر والتي يُعتقد أنها مرتبطة بالاستجابة المناعية تشمل الهالوثان والسولينداك والسلفاميثوكسازول والكلوربرومازين والفلوكلوكساسيلين والأموكسيسيلين-كلافولانات. قد يكون الـ DILI المتواسط مناعياً مزمناً ويتطلب معالجة مثبتة للمناعة.

III. معدل الإصابة العالمي بالـ DILI

عادةً ما تتم الدراسات حول حدوث الـ DILI في شكل بحث بقاعدة بيانات استرجاعية أو باستخدام معلومات تتعلق بالمرضى

إرشادات الممارسة السريرية الحديثة على أن زراعة الكبد لا تزال هي الحل الأساسي لمرض ALF الشديد. تشير الدراسات إلى أن معدل البقاء بعد الزرع لمدة 5 سنوات يتراوح بين 70% و 80% لدى مرضى DILI-ALF.

V. الوقاية ودور بعض العقاقير النباتية

بما أن علاج DILI محدود، فقد تحول التركيز نحو الوقاية. يجب أن يستوفي الدواء المرشح معايير الفحص الصارمة أثناء عملية الاكتشاف قبل أن يتم تقديمه إلى التجارب السريرية. إن تقييم المخاطر الفردية للمرضى قبل البدء في تناول دواء معروف بأنه سام للكبد مفيد في منع التفاعلات الضارة المرتبطة بالوراثة، ومع المضي نحو مستقبل الطب الفردي، فقد يتم أخذ ذلك في الاعتبار للتنفيذ.

منذ العصور القديمة، تم استخدام المنتجات الطبيعية المشتقة من النباتات على نطاق واسع لخصائصها الطبية، وكذلك في شكل مكونات الطهي والمكملات الغذائية. بسبب مجموعتها الواسعة من القيم الغذائية التي تتضمن الفيتامينات والمعادن والفينولات ومضادات الأكسدة والأنزيمات، أثبتت المواد النباتية، مساهمتها الكبيرة في الصناعات الطبية والغذائية. في نهاية المطاف، تم إجراء العديد من الدراسات البحثية حول الخصائص الوقائية للكبد للنباتات الطبية والمستحضرات العشبية المختلفة، مثل السليبين والأرضي شوكي والقبار وغيرها من النباتات مثل *Colocasia*، *Eclipta alba*، *Spirulina maxima*، *esculanta*، *Picrorrhiza*، *Cichorium intybus*، *Boehmeria nivea*، *Litchi chinensis*، *Mangifera indica*، *kurroa*، وسنتحدث عن بعض هذه العقاقير.

أ. السليبين *Silybum marianum*

Silybum marianum هو الاسم العلمي لشوك الحليب أو شوك مريم وهو نبات موطنه منطقة البحر الأبيض المتوسط وينتمي إلى عائلة Asteraceae. السليبين هو مركب طبيعي موجود في الأنواع المشتقة من *Silybum marianum*، والمعروف باسم شوك الحليب، يحتوي النبات على ما لا يقل عن

يعد iDILI أحد أكثر أشكال أمراض الكبد تحدياً، سواء من حيث الإنذار أو التدبير. يعد التعرف الفوري على العامل المسبب وإيقافه أمراً بالغ الأهمية في تدبير حالات DILI المبكرة. قد تساعد الاختبارات البيوكيميائية في التشخيص ولكنها لا تشير بشكل موثوق إلى شدة المرض أو إنذاره. يصبح التشخيص أكثر صعوبة لأن DILI يتبع التشخيص عن طريق الاستبعاد. بالإضافة إلى ذلك، قد يتبع العلاج المناسب مسارات مختلفة. عند التوقف عن العلاج، تشفى حوالي 80% من حالات DILI تلقائياً وفي هذه الحالات، تحدث المراقبة النشطة أثناء تكرار الاختبارات البيوكيميائية. في الإصابات الأكثر خطورة، قد تكون هناك حاجة لخزعة الكبد لتحديد نوع الإصابة والإنذار، ويجب تحديد تصنيف الإصابة لأن ذلك يحدد خطة العلاج التي يجب اتباعها.

يمكن اتخاذ تدابير استباقية في حالات تناول الحديث للأدوية كما هو الحال في حالة جرعة زائدة من الباراسيتامول. قد يوفر الفحم الفعال فوائد علاجية، ولكن تقتصر الفائدة من تناوله على 3-4 ساعات منذ أخذه. يمكن استخدام أدوية حماية الكبد بما في ذلك N-acetylcysteine و L-carnitine كترياق، ولكن يتم وصفها فقط للـ DILI الذاتي. يهدف العلاج إلى إزالة السموم والتخلص من الجذور الحرة وإحداث تأثير مضاد للأكسدة وحماية خلايا الكبد وتنظيم المناعة. العلاج المستخدم بشكل متكرر للأذية الركودية هو حمض أورسوديوكسيكوليك Ursodeoxycholic acid وهو حمض الصفراء المحب للماء الموجود بشكل طبيعي والذي يقلل من مؤشر تشبع الكوليسترول في الصفراء. العلاج الدوائي الآخر المستخدم بشكل متكرر هو بيسايكلول Bicyclol، وهو مثبط للسيتوكينات الالتهابية يثبط نشاط عوامل النخر المختلفة والإنترلوكينات. قد تستفيد حالات الـ DILI المتوسطة مناعياً من دورة علاجية من القشرانيات السكرية.

لسوء الحظ، تتطور بعض حالات DILI إلى قصور الكبد الحاد (ALF) وتطلب عملية زرع أو تصبح قاتلة. قد يعاني مرضى ALF من الغثيان والإقياء ونقص السكر في الدم واضطرابات التخثر وارتفاع نسبة INR. انقعت

سبعة فلافوليغنانات وتأكسيفولين الفلافونويد. أهم مركبات الفلافوليغنان الموجودة هي السيليبين والسيليديانين والسيليكريستين. يمثل السيليبين ما بين 50% إلى 70% من مستخلص السيليمارين الذي استخدم في جميع أنحاء العالم لسنوات عديدة كطب بديل تكميلي بسبب الآثار المفيدة المرتبطة بعلاج أمراض الكبد. تبين أن نشاط السيليمارين الكامن في حماية الكبد والمضاد للأكسدة ينجم عن سيطرته على الجذور الحرة التي يتم إنتاجها عن طريق الاستقلاب الكبدي للمواد السامة مثل الإيتانول أو الأسيتامينوفين (الباراسيتامول)، أو رابع كلور الكربون. يحدث التأثير الوقائي للخلايا في الكبد أيضاً عن طريق تثبيط دورة أنزيمات الأكسدة الحلقية واللوكوترينات وإنتاج الجذور الحرة. تقلل هذه التأثيرات من الالتهاب، وقد اقترح أن السيليمارين يؤدي أيضاً الوظائف التالية: الحماية من الإصابة الجينية، وزيادة تصنيع خلايا الكبد للبروتين، وتقليل نشاط محفزات الورم، وتثبيت الخلايا البدينة، ومخلبة الحديد، وإبطاء استقلاب الكالسيوم، من بين تأثيرات أخرى.

أدى استخدام مستخلص سيليمارين في 72 مريضاً يعانون من تنكس دهني كبدي غير كحولي مع نظام غذائي مضبوط إلى انخفاض كبير في مستويات ناقلة أمين الألانين (ALT) وناقلة أمين الأسبارتام (AST). تم تقييم معلمة أخرى وهي γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT) ولوحظ انخفاض مستوياته بسبب تثبيط دخول السموم إلى الخلايا بواسطة السيليمارين. بالإضافة إلى ذلك، يسمح السيليمارين بتثبيت أغشية خلايا الكبد، كما أنه يقلل من مستوى $\text{TNF-}\alpha$ ، مما يقلل الالتهاب. لوحظ أيضاً تغير إيجابي في مؤشر تصفية الكبد، مما يشير إلى انخفاض في تراكم الدهون في الكبد.

ب. الأرضي شوكي (الخرشوف) *Cynara scolymus*

تم استخدام الأرضي شوكي في الطب التقليدي لعدة قرون كعلاج محدد للكبد والمرارة. يكون العنصر الفعال في الأرضي شوكي هو السينارين والذي يوجد بأعلى تراكيز في الأوراق، ويعد مسؤولاً عن خصائصه الصفراوية والمفرزة للصفراء، وهما

وظيفتان مهمتان للغاية لصحة الكبد وذلك لأنه إذا لم يتم نقل الصفراء بشكل كاف إلى المرارة، فإن الكبد يكون أكثر عرضة للأذية. عندما تدخل السموم إلى الجسم من البيئة، يتم تخزينها في الأنسجة أو نقلها إلى الكبد. في الكبد، تحاول مجموعة معقدة من الأنزيمات تعديلها وإفرازها على شكل أملاح صفراوية. غالباً ما تحفز برامج إزالة السموم جذب السموم المخزنة في الدم حيث يتم نقلها بعد ذلك إلى الكبد. تعمل المركبات المحفزة للصفراء مثل السينارين على تسهيل التخلص بشكل أسرع من الصفراء المحملة بالسموم في الجهاز الهضمي حيث يمكن التخلص منها في البراز.

أظهرت الدراسات أن مستخلصات الأرضي شوكي المائية تقلل من بيروكسيد الدهون والسمية الخلوية في مزارع خلايا الكبد الأولية للفئران المعرضة لثلاثي بوتيل هيدروبيروكسيد (t-BHP). بالإضافة إلى ذلك، منعت المستخلصات فقدان الغلوتاثيون داخل الخلايا الناتج عن t-BHP، والذي بدوره يحفز بيروكسيد الدهون. من بين الأنزيمات المضادة للأكسدة المختلفة التي تم قياسها (ديسموتاز الأكسيد الفائق، الغلوتاثيون بيروكسيداز، الغلوتاثيون ريدوكتاز، والكاتالاز) في كريات الدم الحمراء، كان نشاط الغلوتاثيون بيروكسيداز فقط مرتفعاً في مجموعة الأرضي شوكي مقارنة بالمجموعة الشاهدة.

ت. القبار *Capparis spinosa*

يُعرف نبات القبار بأنه غني بالفيتامينات والألياف، مع كمية قليلة من الدهون والسكريات الحرارية، ويعتبر مصدراً جيداً للفيتامينات B1 و B3 و B6 و B9 مع كمية معتدلة من فيتامين E. تم الإبلاغ عن أن المستخلصات الميثانولية لأوراق وثمار القبار لها تأثير كبير في حماية الكبد قد يؤدي إلى وقف امتداد أذية الكبد عن طريق زيادة مستويات أنزيمات الطور الأول لإزالة السموم وهي أنزيمات السيوكروم P450 (CYP) وأنزيمات الطور الثاني مثل الغلوتاثيون S-ترانسفيراز (GST)، كينون ريدوكتاز (QR)، UDP glucuronosyl transferase، (UGT)، ترانسفيراز الأحماض الأمينية، N-أسيتيل ترانسفيراز، والميثيل ترانسفيراز. بالإضافة إلى ذلك، كانت مستخلصات القبار

(20 مغ/كغ من وزن الجسم) الذي أدى إلى تثبيط الأنزيمات بنسبة 47.7% و 52.5% على التوالي. كما أن المستخلص يعزز مضادات الأكسدة الكبدية وهي فوق أكسيد ديسموتاز (SOD)، الكاتالاز، الغلوتاثيون-S-ترانسفيراز (GST) والغلوتاثيون المُرجع (GSH) بنسبة 289.6%، 103.8%، 144.1% و 20.3%، على التوالي.

VI. الاستنتاجات والرؤى المستقبلية

تعتبر السمية الكبدية الناجمة عن الأدوية هي المسبب الأساسي لسحب دواء من الأسواق العالمية. يعد قصور الكبد الحاد مثالاً على التسمم الكبدى الناجم عن الأدوية والذي من المعروف أنه يحدث بشكل متكرر. كما يعد الـ DILI مصدراً هاماً مرتبطاً بتذكر الدواء وALF. على الرغم من وجود الفروق التي تمت مناقشتها أعلاه بين تصنيفي الـ DILI (الذاتي مقابل الدوائي)، إلا أن السمية الكبدية لا تزال تشكل مصدر قلق عالمي. إن الافتقار إلى مؤشرات حيوية محددة يجعل التمييز بين حالات الـ DILI والحالات الكبدية الأخرى أمراً صعباً. تتفاقم هذه المشكلة لأن تشخيص DILI يعتمد على استبعاد الأسباب البديلة، ونتيجة لذلك تم بذل جهود تعاونية لتحديد المؤشرات الحيوية الجديدة ولكنها حتى الآن في مرحلة الاستكشاف السريري فقط. قد تظهر الدراسات الخاصة بمؤشرات حدوث الـ DILI بمرور الوقت حدوثاً أعلى للمرض مع زيادة استخدام أدوية العلاج الكيميائي. وفي حين ساعدت عتبات الاتحادات الدولية إلى حد ما، إلا أن هناك حاجة إلى تنفيذ أساليب تقييم وإعداد تقارير أكثر تحديداً. تشفى معظم حالات الـ DILI ذاتياً وتخفّى عند سحب الدواء المسبب، لكن علاجات التفاعلات الأكثر خطورة تكون محدودة.

مع المضي نحو مستقبل الطب الفردي، قد يكون من الضروري إجراء فحص جيني قبل البدء في استخدام دواء يحتمل أن يكون ساماً للكبد. على مدى العقد الماضي، قدمت التطورات الهامة في مجال الطب النانوي أملاً حقيقياً لتطوير وسائل جديدة للوقاية والعلاج من أذية الكبد بما في ذلك الـ DILI. في هذا الصدد، فإن إمكانية تقديم علاجات موجهة مباشرة إلى موقع الإصابة هي

قادرة على تقليل مستويات الأنزيمات الأخرى التي يطلقها الكبد استجابة للضرر أو المرض مثل ALT، AST، AKP، GT- γ LDH. مؤخراً قام مجموعة من الباحثين بدراسة تأثير المستخلص المائي لثمرة القبار على اثنين من أنزيمات إزالة السموم مقارنة بتأثير الباراسيتامول. أدى المستخلص إلى تخفيض نسبة السيروتروم P450 2E1 من 249.28 إلى 196.73% عند حقن الباراسيتامول أولاً ثم المستخلص، ومن 249.28 إلى 200.59% عند حقن المستخلص قبل الباراسيتامول. كما ارتفعت مستويات GSH إلى 53.80% مع الباراسيتامول وإلى 20.16 و 40.49% فقط عند حقن الباراسيتامول متبوعاً بالمستخلص وعندما تم حقن المستخلص أولاً ثم الباراسيتامول على التوالي.

ث. Colocasia esculenta (L.) Schott (القلقاس المأكول).

تم التعرف على *C. esculenta* كعلاج تقليدي بسبب خصائصه الوقائية للكبد والتي تم التحقق من صحتها من خلال الدراسات الدوائية. تم الإبلاغ عن أن المستخلص الميثانولي للأجزاء الهوائية من *C. esculenta* يعكس السمية الكبدية الناجمة عن الحديد في الفئران البيضاء إلى حد كبير، مما يشير إلى خاصية قوية حامية للكبد. أدى المستخلص بجرعة 200 مغ/كغ من وزن الجسم إلى تثبيط التراكيز المرتفعة من ALT وAST الناجمة عن الحديد بنسبة 41.7% و 50.6% على التوالي، تم التعرف على *C. esculenta* كعلاج تقليدي بسبب خصائصه الوقائية للكبد والتي تم التحقق من صحتها من خلال الدراسات الدوائية. تم الإبلاغ عن أن المستخلص الميثانولي للأجزاء الهوائية من *C. esculenta* يعكس السمية الكبدية الناجمة عن الحديد في الفئران البيضاء إلى حد كبير، مما يشير إلى خاصية قوية حامية للكبد. أدى المستخلص بجرعة 200 مغ/كغ من وزن الجسم إلى تثبيط التراكيز المرتفعة من ALT وAST الناجمة عن الحديد بنسبة 41.7% و 50.6% على التوالي، عند مقارنتها مع ديزيروكس Deferasirox المعياري

اقترح جذاب. بالإضافة إلى ذلك، مع وجود مجموعة الأبحاث المستمرة والمتنامية التي تحاول فهم العلاقة بين ميكروبات الأمعاء وخلايا المضيف، قد تنشأ طرق جديدة لتطوير التطبيقات العلاجية في الوقاية من DILI الحادة وعلاجها.

تمتلك الأدوية العشبية القدرة على تقديم وسيلة فعالة لعلاج أمراض الكبد. ركزنا في بحثنا على عدة أعشاب انتقائية لها تطبيقات تقليدية واسعة النطاق تعتمد على إمكاناتها الوقائية للكبد. تقاربت تأثيرات هذه النباتات على المستويات الخلوية والتي تؤدي إلى تأثيراتها الوقائية للكبد. العقبة الرئيسية أمام استخدام هذه النباتات في تحضير المستحضرات الوقائية للكبد إلى عدم توفر تقارير السلامة الكافية على المستويات الحادة وشبه الحادة والمزمنة. لذلك من الضروري إجراء دراسات السمية لهذه النباتات من حيث العلامات الخلوية والكبدية والدموية ضرورية على نطاق واسع.

المراجع

- [1]. Allison R et al. Drug induced liver injury – a 2023 update. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B Critical Reviews. 2023.
- [2]. Arman M et al. Hepatoprotective potential of selected medicinally important herbs: evidence from ethnomedicinal, toxicological and pharmacological evaluations. Phytochemistry reviews, 2022.
- [3]. Vargas-Mendoza N et al. Hepatoprotective effect of silymarin. World journal of hepatology, 2014.
- [4]. Aksu O., Altinterim B. Hepatoprotective effects of artichoke (*Cynara scolymus*). 2013.
- [5]. Annaz H et al. Caper (*Capparis spinosa* L.): An Updated Review on Its Phytochemistry, Nutritional Value, Traditional Uses, and Therapeutic Potential. Frontiers in pharmacology. 2022.