JWPU
Journal of Al-Wataniya Private University
ISSN: 3105-2150

Volume (3) Number (1)
Available at: https://doi.org/10.5281/zenodo.20266953

Synergistic Protective Effect of Silybum Marianum Extract and Vitamin C Combination on Paracetamol-induced Hepatotoxicity in Rabbits

Dr. Alyasaa Rastanawi [1,*], Dr. Khaled Krej [1], Haya Al-mhaymed [1], Huda Shamma [1], Sidra Shalab-alsham [1]

ABSTRACT

Objectives: Drug-induced hepatotoxicity, particularly resulting from paracetamol overdose, is a major cause of acute liver injury. Silybum Marianum plant has a well-known hepatoprotective effect due to its antioxidant and anti-inflammatory properties. Vitamin C has very strong antioxidant properties. Thus, this study aimed to investigate the protective effect of Silybum Marianum extract and vitamin C combination on paracetamol-induced hepatotoxicity in rabbits.

Materials and Methods: 16 male rabbits were divided into 4 groups (n = 4 each): (1) Control group (CTRL), (2) diseased group (PARA), (3) first treatment group (SLM), and (4) second treatment group (combination) (SLM+VITC). Hepatotoxicity was assessed by measuring serum ALT and AST levels and liver histopathology.

Results: Paracetamol caused significant increase in ALT and AST compared to control group ($p<0.05$). Treatment with the extract alone improved the histological picture and decreased liver enzymes, while the combination treatment showed a greater decrease in enzymes levels.

Conclusion: The proposed combination treatment provided greater hepatoprotection compared to the extract alone, with a greater decrease in liver enzymes, indicating a synergetic effect.

KEYWORDS: Hepatotoxicity, Silybum Marianum, Vitamin C, Oxidative Stress, Liver Enzymes.

Submitted on February 3, 2025; Revised on March 3, 2025; Accepted on April 1, 2025.
© 2025 Al-Wataniya Private University, all rights reserved.

1 Faculty of Pharmacy, Al-Wataniya Private University, Hama, Syria.

* Corresponding author. E-mail address: alyasaa-rastanawi@wpu.edu.sy

التأثير التآزري الوقائي لمشاركة خلاصة شوكة الحليب وفيتامين C ضد السمية الكبدية المحدثة بالباراسيتامول لدى الأرانب

د. اليسع رستناوي، د. خالد كريج، هيا المحيميد، هدى شما، سدرة شلب الشام

الملخص

هدف البحث: لا تزال السمية الكبدية الناتجة عن الأدوية، وخاصةً الناتجة عن جرعة مفرطة من الباراسيتامول، سبباً رئيسياً للأذية الكبدية الحادة. تملك خلاصة شوكة الحليب تأثيراً وقائياً معروفاً للكبد بسبب خواصها المضادة للأكسدة والالتهاب. يملك فيتامين C خواصاً قوية جداً مضادة للأكسدة. وبالتالي، يهدف البحث لدراسة التأثير الوقائي لمشاركة خلاصة شوكة الحليب وفيتامين C في على السمية الكبدية الناتجة عن الباراسيتامول لدى الأرانب.

المواد والطرائق: قُسّم 16 أرنباً ذكراً إلى أربع مجموعات (ن = 4 لكل مجموعة): (1) المجموعة الشاهدة CTRL، (2) المجموعة المصابة PARA، (3) المجموعة العلاجية الأولى SLM، و(4) المجموعة العلاجية الثانية (المشاركة) SLM+VITC. تم تقييم السمية الكبدية من خلال قياس مستويات أنزيمي ALT وAST في المصل والتشريح المرضي لأنسجة الكبد.

النتائج: أدى الباراسيتامول لارتفاع واضح في أنزيمي ALT وAST مقارنةً بالمجموعة الشاهدة ($p<0.05$). أدى العلاج بالخلاصة وحدها لتحسن الصورة النسيجية وانخفاض الأنزيمات، بينما أظهرت المشاركة انخفاضاً أكبر في مستوى الأنزيمات.

الخلاصة: أعطت المشاركة المقترحة حماية كبدية أكبر مقارنةً بالخلاصة وحدها، حيث انخفضت الأنزيمات الكبدية بشكل أكبر، وهذا دليل على القدرة التآزرية لهذه المشاركة.

الكلمات المفتاحية: السمية الكبدية، شوكة الحليب، فيتامين C، الإجهاد التأكسدي، الأنزيمات الكبدية.

1. مقدمة

تشكل سمية الكبد الناتجة عن الأدوية إحدى المشاكل السريرية المتكررة، حيث تُمثل ما يقارب 10–15% من حالات فشل الكبد الحاد على مستوى العالم [1]. يلعب الكبد دوراً رئيسياً في استقلاب الأدوية ما يجعله أكثر عرضة للأذية بسبب هذه الأدوية، وتتراوح أعراضه بين ارتفاع طفيف في أنزيمات الكبد والفشل الكبدي المفاجئ. سريرياً، تُقيّم سمية الكبد بشكل أساسي من خلال المؤشرات الحيوية في المصل وتحديداً أنزيمي ألانين أمينو ترانسفيراز (ALT) وأسبارتات أمينو ترانسفيراز (AST)، اللذان يتحرران في الدورة الدموية عند أذية الخلايا الكبدية. يعتبر (ALT) أكثر نوعية للكبد، بينما يعتبر (AST) أقل نوعية حيث يشير ارتفاعه أيضاً لأذية القلب والعضلات، مما يجعل قياسهما معاً أمراً بالغ الأهمية للتشخيص الدقيق [2].

يُعد الباراسيتامول (paracetamol) من أكثر المسكنات وخافضات الحرارة استخداماً على مستوى العالم نظراً لفعاليته وأمانه عند الجرعات العلاجية. من الناحية الدوائية، يمتص بسرعة في الجهاز الهضمي، حيث تصل تركيزاته القصوى في البلازما إلى ذروتها في غضون 30–60 دقيقة. بعد ذلك يخضع للاستقلاب كبدي، بشكل رئيسي، من خلال الاقتران الغلوكوروني والكبريتي [3]. ومع ذلك، يُستقلب ما يقارب 5–10% منه بواسطة أنزيمات السيتوكروم P450 (CYP2E1 بشكل رئيسي) إلى مستقلب N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) شديد التفاعل والسمية، والذي يتخلص منه الجسم عادةً عن طريق اقتران الغلوتاثيون [4]. في حالات الجرعة المفرطة أو سوء الاستخدام المزمن، يؤدي تراكم NAPQI إلى إغراق مخزون الغلوتاثيون، مما يؤدي إلى الإجهاد التأكسدي، والخلل في الميتوكوندريا، التهاب وتنخر الخلية الكبدية. ينعكس هذا سريرياً من خلال الارتفاع الواضح في مستويات ALT وAST في المصل، والتي غالباً ما تتجاوز 1000 U/L في الحالات الشديدة، مما يجعل هذه الأنزيمات مؤشرات حيوية مؤكدة لتقييم شدة الأذية الكبدية الناتجة عن الباراسيتامول [5].

أظهر مستخلص شوكة الحليب (Silybum marianum)، المعروف باسم سيليمارين (silymarin)، تأثيرات وقائية كبدية ملحوظة في كل من الدراسات التجريبية والسريرية [6]. تُظهر هذه الخلاصة خصائص قوية مضادة للأكسدة من خلال التخلص من الجذور الحرة، وتنشيط اصطناع الغلوتاثيون، وتثبيط أكسدة الدهون [7]. كما يملك سيليمارين خواص مثبتة لأغشية خلايا الكبد، ويقلل الالتهاب عن طريق تثبيط عامل نخر الورم ألفا (TNF-α) والعامل النووي (NF-κB)، ويعزز تجديد الخلايا الكبدية [8]. تنعكس هذه الآليات في الدراسات السريرية التي تُظهر أن تناول سيليمارين يُقلل بشكل ملحوظ من مستويات أنزيمي ALT وAST المرتفعة في مصل الدم في مختلف اضطرابات الكبد، بما في ذلك السمية الكبدية الناتجة عن الأدوية [9]. إن قدرة السليمارين على تعديل المؤشرات الكيميائية الحيوية والتغيرات النسيجية المرضية جعلته من أكثر الأدوية الوقائية للكبد استخداماً على مستوى العالم [10].

فيتامين C (حمض الأسكوربيك) هو أحد الفيتامينات المنحلة بالماء يملك خصائص قوية جداً مضادة للأكسدة من خلال إزالة أنواع الأكسجين التفاعلية في الخلايا مباشرةً ويزيد من مستويات مضادات الأكسدة الذاتية مثل فيتامين E والغلوتاثيون [11]. في حالات السمية الكبدية المحدثة بالباراسيتامول، ثبت أن فيتامين C يخفض مؤشرات الإجهاد التأكسدي، يخفض ارتفاعات أنزيمي ALT وAST، ويقي الخلايا الكبدية من خلال تقليل الالتهاب والتنكس والتموت الخلوي [12]. بالإضافة لذلك، تُسهم قدرة فيتامين C على تعديل السيتوكينات الالتهابية وتثبيط ارتشاح العدلات في آثاره الوقائية ضد الأذية الكبدية الناتجة عن الأدوية [13]. تشير هذه الخصائص إلى أن فيتامين C يملك تأثيرات وقائية للكبد مشابهة لخلاصة نبات شوكة الحليب. وفيما لو أعطيا معاً قد توفر المشاركة بينهما تآزرياً في وقاية الخلايا الكبدية من الأذية الدوائية المحتملة.

استناداً للدراسة المرجعية أعلاه، يهدف بحثنا إلى دراسة التأثير الوقائي الكبدي المحتمل لمشاركة خلاصة شوكة الحليب مع فيتامين C على السمية الكبدية المحدثة بالباراسيتامول لدى الأرانب. ستتم مقارنة النتائج من خلال قياس الأنزيمات الكبدية ALT وAST لحيوانات التجربة. بالإضافة إلى ذلك، ستتم دراسة التشريح المرضي للنسيج الكبدي لكل حيوانات التجربة.

2. مواد البحث وطرائقه

1.2. حيوانات التجربة

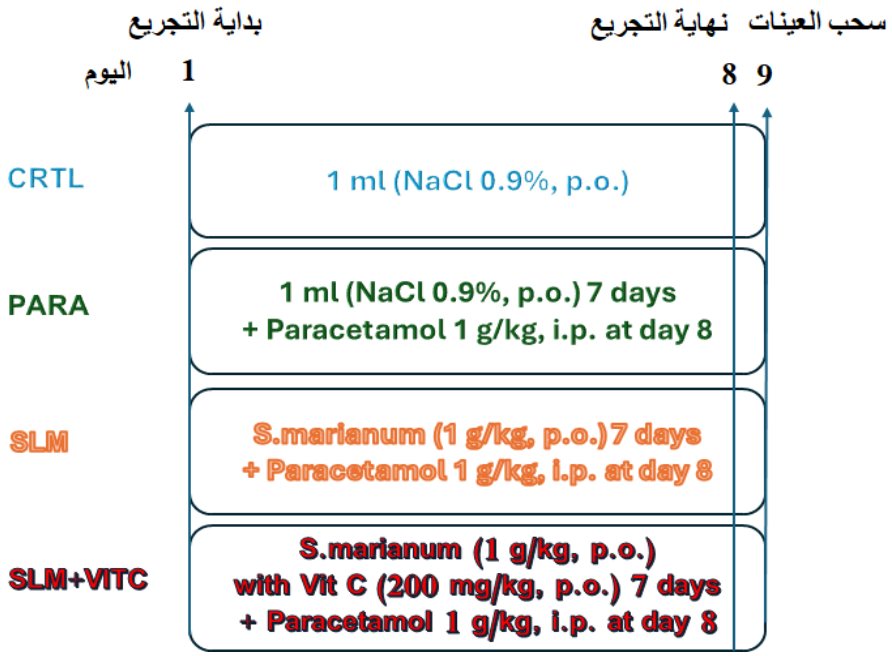
تم شراء 16 أرنباً ذكراً من مزرعة خاصة في مدينة حماه، يتراوح وزنها بين 1.5-2 kg. وقبل بدء التجربة منحت الحيوانات فترة تأقلم acclimation لمدة أسبوع في ذات المزرعة. وضعت الأرانب في مجموعات (أرنبين في كل صندوق) في ظروف شبه ثابتة: الرطوبة (60±10%)، ودرجة حرارة (25±2°C)، ودورة ضوء/ظلام (12/12 ساعة). وُفرت المياه النقية والطعام للحيوانات طوال فترة التجربة. اتبعت الدراسة "دليل رعاية واستخدام حيوانات المختبر الصادر عن المعاهد الوطنية الأمريكية للصحة" (منشورات المعاهد الوطنية للصحة رقم 85–23، المنقحة عام 2011). وقد بذلت كل الجهود الممكنة لتقليل معاناة الحيوانات وتقليل عدد الحيوانات المستخدمة.

2.2. الأدوية والمواد الكيميائية

تم شراء كبسولات تحتوي على الخلاصة (ليفر®، مختبرات شرق المتوسط) وفيتامين C (فيتام سي®، شركة أوبري) واستخدم المحلول الملحي (NaCl0.9%) لإذابة الأدوية المختبرة. وأعطي كل من الدوائين للأرانب عن طريق الفم. تم إحضار شراء الباراسيتامول (باراسيتامول®، شركة تاميكو)، وهو معد للإعطاء في البريتوان بعد إذابته في ذات المحل.

3.2. تصميم التجربة

قسمت الأرانب الـ 16 إلى أربع مجموعات (ن = 4 في كل مجموعة) بواسطة مساعد فني، غير مشارك في التحليل، وكانت المجموعات الأربع كما يلي: (1) المجموعة الشاهدة الطبيعية (CTRL): أُعطي كل أرنب 1 ml من المحلول الملحي عبر الفم يومياً لمدة 8 أيام؛ (2) المجموعة المرضية (PARA): أُعطي كل أرنب 1 ml من المحلول الملحي عبر الفم يومياً لمدة 7 أيام ثم جرعة وحيدة من باراسيتامول (1 g/kg، عن طريق البريتوان) في اليوم الثامن؛ (3) مجموعة خلاصة شوكة الحليب (SLM): أُعطي كل أرنب الخلاصة (1 g/kg، عن طريق الفم) يومياً لمدة 7 أيام ثم جرعة وحيدة من باراسيتامول (1 g/kg، عن طريق البريتوان) في اليوم الثامن؛ (4) مجموعة المشاركة (SLM+VITC): أُعطي كل أرنب الخلاصة (1 g/kg، عن طريق الفم) مع فيتامين C (200 mg/kg، عبر الفم) يومياً لمدة 7 أيام ثم جرعة وحيدة من باراسيتامول (1 g/kg، عن طريق البريتوان) في اليوم الثامن. يوضح **الشكل (1)** تصميم التجربة.



الشكل (1): تصميم التجربة

في اليوم التالي (اليوم 9)، الساعة 8:00 صباحاً، تم سحب عينات دموية (1 ml) بحالة الصيام من كل أرنب وتم إرسال هذه العينات إلى مختبر خاص في مدينة حماه. تم طلب قياس مستويات أنزيمي ALT وAST (بواسطة جهاز spectrophotometer) لدى الأرانب. بالإضافة لذلك، تم تخدير الأرانب باستخدام الفينوباربيتال ثم استئصال الكبد لكل منها ووضعه في محلول فورمالين 10% بهدف إرسالها

لمختبر التشريح المرضي في مدينة حماه أيضاً، وهناك سيتم أخذ شرائح منها مع وضع صباغ الهيماتوكسيلين والأيوزين ثم فحصها بالمجهر الكهربائي تحت تكبير x40.

4.2. التحليل الإحصائي

تم تمثيل البيانات بـ (المتوسطات والانحراف المعياري). لتحليل البيانات، أجري تحليل التباين أحادي الاتجاه (ANOVA) متبوعاً باختبار توكي Tukey's test. أجري التحليل الإحصائي الوصفي وأنشئت الأشكال بناءً على الاختبارات السابقة باستخدام برنامج SPSS® version 26. وكان مستوى الدلالة المعتمد: P = 0.05.

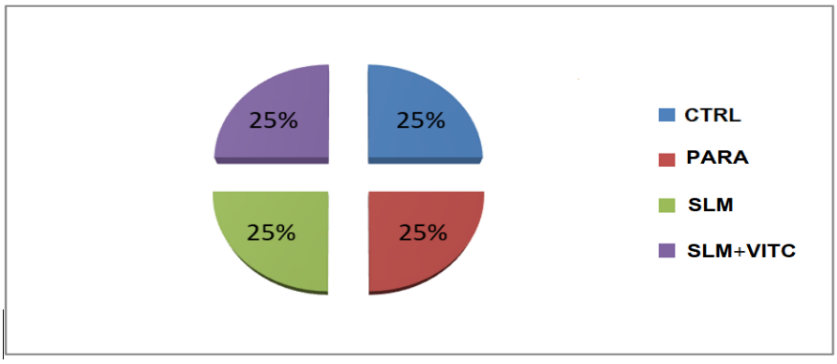
3. النتائج

1.3. عينة البحث

أجريت الدراسة على 16 عينة، حيث قسمت العينة إلى أربع مجموعات وهي: المجموعة الشاهدة (CTRL)، المجموعة المرضية (PARA)، المجموعة العلاجية الأولى (SLM)، المجموعة العلاجية الثانية (SLM+VITC)، كما هو مبين في **الجدول (1) والشكل (2)**:

الجدول (1): توزيع عينة البحث

مجموعة الدراسة	عدد العينات	النسبة المئوية
CTRL	4	%25
PARA	4	%25
SLM	4	%25
SLM+VITC	4	%25



الشكل (2): توزيع عينة البحث

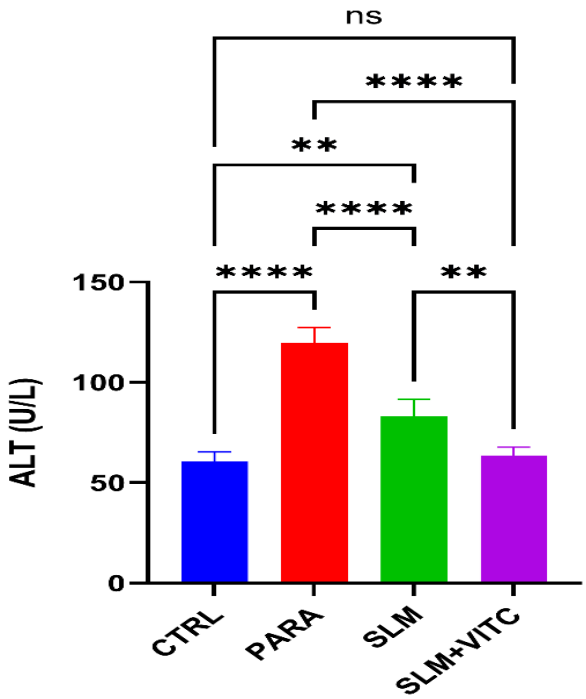
يظهر الجدول توزيعاً متوازناً للعينات عبر المجموعات الأربع، حيث تمثل كل مجموعة 25% من إجمالي العينة. يضمن هذا التوزيع المتساوي عدالة المقارنة الإحصائية ويقلل من التحيز في النتائج.

2.3. نتائج التحليل الإحصائي لدراسة الفروق في مستوى ALT وAST بين المجموعات

تهدف هذه الدراسة الإحصائية إلى تحليل مستوى ALT وAST بين أربع مجموعات مختلفة لتحديد ما إذا كانت توجد فروق معنوية بين هذه المجموعات. تم إجراء التحليل الإحصائي **(الجداول 2-3 والأشكال 3-4)** باستخدام مجموعة من الأساليب الإحصائية المناسبة لطبيعة البيانات وأهداف الدراسة. تم إجراء جميع التحليلات الإحصائية باستخدام البرنامج الإحصائي SPSS® version 26.

الجدول (2): الإحصاء الوصفي لمستويات أنزيم ALT في المصل

المجموعة	العدد (N=16)	المتوسط ALT (U/L)	الانحراف المعياري	أدنى قيمة	أعلى قيمة
CTRL	4	60.50	4.847	55.5	65.5
PARA	4	119.50	7.835	111.5	127.5
SLM	4	83.00	8.612	74	92
SLM+VITC	4	63.50	4.203	59	68

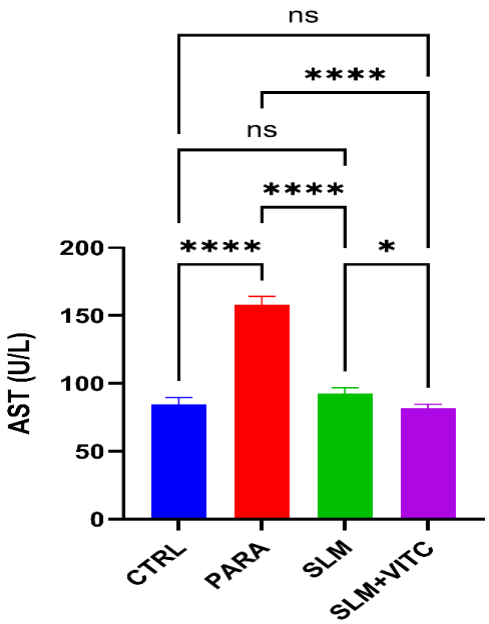


الشكل (3): مقارنة مشاركة خلاصة شوكة الحليب مع فيتامين C (200 mg/kg+ 1 g/kg) بالترتيب، عن طريق الفم) مع خلاصة شوكة الحليب لوحدها (1 g/kg، عن طريق الفم) على درجة مستويات أنزيم ALT في السمية الكبدية المحدثة بالباراسيتامول (1 g/kg، عن طريق البريتوان) لدى الأرانب.

تمثل كل مجموعة المتوسط ± الانحراف المعياري (ن = 4) لمستويات ALT. أُجري التحليل الإحصائي باستخدام تحليل التباين one-way ANOVA، متبوعاً باختبار المقارنة المتعددة لتوكي Tukey's test، مع معايير الدلالة الإحصائية التالية: ns ليس ذو دلالة إحصائية، * ذو دلالة إحصائية عند $P < 0.05$، ** ذو دلالة إحصائية عند $P < 0.01$، *** ذو دلالة إحصائية عند $P < 0.001$، و**** ذو دلالة إحصائية عند $P < 0.0001$. **نلاحظ أنه يوجد فرق نو دلالة إحصائية بين مجموعة المشاركة (SLM+VITC) ومجموعة الخلاصة لوحدها (SLM)، أي كان هنالك تأثير وقائي كبدي أفضل.**

الجدول (3): الإحصاء الوصفي لمستويات أنزيم AST في المصل.

المجموعة	العدد(N=16)	المتوسط AST (U/L)	الانحراف المعياري	أدنى قيمة	أعلى قيمة
CTRL	4	84.50	5.127	78.8	90.5
PARA	4	158.00	6.124	152	164
SLM	4	92.50	4.440	87.9	97.1
SLM+VITC	4	81.50	3.218	78.3	84.7



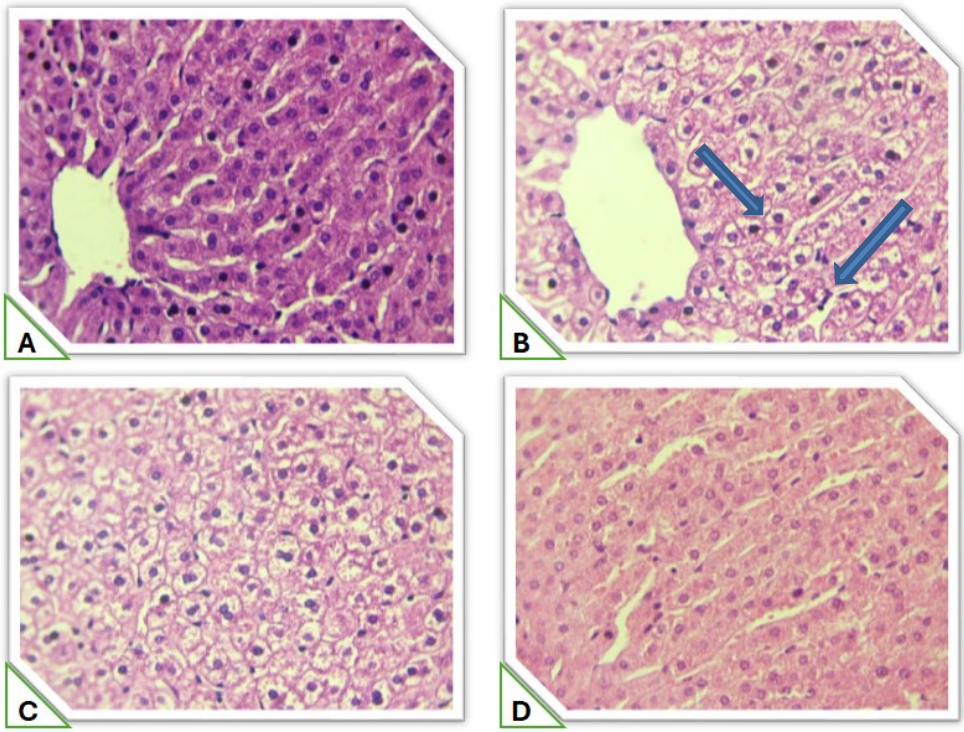
الشكل (4): مقارنة مشاركة خلاصة شوكة الحليب مع فيتامين C (200 MG/KG + 1 G/KG) بالترتيب، عن طريق الفم) مع خلاصة شوكة الحليب لوحدها (1 G/KG، عن طريق الفم) على درجة مستويات أنزيم AST في السمية الكبدية المحدثة بالباراسيتامول (1 G/KG، عن طريق البريتوان) لدى الأرانب.

تمثل كل مجموعة المتوسط ± الانحراف المعياري (ن = 4) لمستويات AST. أُجري التحليل الإحصائي باستخدام تحليل التباين one-way ANOVA، متبوعاً باختبار المقارنة المتعددة لتوكي Tukey's test،

مع معايير الدلالة الإحصائية التالية: ns ليس ذو دلالة إحصائية، * ذو دلالة إحصائية عند $P < 0.05$، ** ذو دلالة إحصائية عند $P < 0.01$، *** ذو دلالة إحصائية عند $P < 0.001$، و**** ذو دلالة إحصائية عند $P < 0.0001$. **نلاحظ أنه يوجد فرق نو دلالة إحصائية بين مجموعة المشاركة (SLM+VITC) ومجموعة الخلاصة لوحدها (SLM)، أي كان هنالك تأثير وقائي كبدي أفضل.**

3.3. عينات التشريح المرضي لكبد الأرانب

يوضح الشكل (5) التالي صور ومقارنة لعينات الكبد لكل مجموعة من المجموعات:



الشكل (5): مقارنة عينات التشريح المرضي (تكبير X40) بين مجموعات حيوانات التجربة. (A) المجموعة الشاهدة: يبدو النسيج الكبدي طبيعياً، (B) المجموعة المصابة PARA: يلاحظ وجود ارتشاحات التهابية ونخرة خلالية مع تنخر خلوي، (C) المجموعة العلاجية الأولى SLM: زوال العلائم الالتهابية والنخرة، (D) المجموعة العلاجية الثانية SLM+VITC: زوال العلائم الالتهابية والنخرة.

4. المناقشة

وفقاً لنتائجنا، أدى إعطاء جرعة وحيدة مرتفعة من باراسيتامول إلى سمية كبدية حادة ترافقت بارتفاع الأنزيمات الكبدية وتضرر بنية الخلايا الكبدية وفقاً لصور التشريح المرضي. أعطت المشاركة بين خلاصة شوكة الحليب وفيتامين C وقاية أكبر تجاه الأذية الكبدية المحدثة بالباراسيتامول مقارنةً

بالخلاصة لوحدها. وقد انعكس ذلك على القياسات الكيميائية الحيوية حيث أظهرت مجموعة المشاركة مستويات طبيعية من ALT وAST. ويؤكد التقييم النسيجي المرضي هذه النتائج، حيث أظهرت ذات المجموعة بنية كبدية شبه طبيعية، بعد زوال شبه كامل للالتهاب والتنخر في الخلايا الكبدية. تشير هذه النتائج إلى تأثير تآزري وقائي للكبد عند استخدام الدوائين معاً.

قد تحدث سمية الكبد نتيجة جرعة مرتفعة واحدة من الباراسيتامول (1-2 g/kg) وذلك نتيجة تراكم المُستقلب السام N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) الذي يقلل من مخزون الغلوتاثيون الكبدي (GSH) بنسبة تصل إلى 90% خلال 4 ساعات من تناوله [14–16]. يؤدي هذا، بالتالي، إلى الإجهاد التأكسدي وأذية الحمض النووي، وفي النهاية التهاب وتنخر وتنكس الخلية الكبدية [17]. أكدت نتائجنا النسيجية المرضية هذه التغيرات المعروفة، حيث أظهرت المجموعة التي تناولت الباراسيتامول فقط وذمة خلالية، تنخراً مركزياً، وارتشاحاً التهابياً، مترافقاً مع ارتفاع مستويات الأنزيمات الكبدية في المصل.

تتوافق التأثيرات الوقائية للكبد لخلاصة شوكة الحليب الملحوظة في دراستنا مع ما ذكر في المرجعيات السابقة. وقد ثبت أن السيليمارين، مركب فلافونوئيدي معزول من النبات، يمارس تأثيرات وقائية متعددة من خلال إزالة الجذور الحرة (ROS) مما يقلل من أكسدة الدهون في خلايا الكبد؛ زيادة مستويات الغلوتاثيون GSH الكبدي؛ تثبيط السيتوكينات الالتهابية، بما في ذلك TNF-α وIL-6؛ وتجديد الخلايا الكبدية المتضررة [18،19]. تؤكد نتائجنا الكيميائية الحيوية والنسيجية المرضية هذه الآليات، حيث أظهرت المجموعة المعالجة بالخلاصة انخفاضاً واضحاً في المستويات المصلية للأنزيمات الكبدية مع تحسن ملحوظ في بنية الخلية الكبدية مقارنةً بمجموعة الباراسيتامول فقط. تدعم هذه النتائج الأدلة السريرية التي تثبت فعالية خلاصة شوكة الحليب في علاج اضطرابات الكبد المختلفة، بما في ذلك السمية الكبدية الناتجة عن الأدوية [20].

يمكن أن تفسر الوقاية الكبدية الإضافية التي لوحظت مع مشاركة خلاصة وفيتامين C إلى آليات عمل فيتامين C المكملة. يعتبر فيتامين C مضاداً قوياً للأكسدة قابلاً للذوبان في الماء، ولديه العديد من الآثار المفيدة فهو يزيل أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) مباشرةً من الأجزاء الخلوية المحبة للماء، يحسّن من مستويات الغلوتاثيون الكبدي، يبدي تأثيرات مضادة للالتهاب، ويعزز من إنتاج الكولاجين الضروري لسلامة بنية الخلايا. كل هذا يعطي تأثيراً وقائياً إضافياً [21–23]. ومن الجدير بالذكر أن هناك دراسة واحدة مشابهة لدراستنا [24] ولكن تم إجراؤها على الجرذان، وأظهرت أن هذه المشاركة تملك تأثيراً تآزرياً في الوقاية من السمية الكبدية المحدثة بالباراسيتامول من خلال خفض مستويات الأنزيمات الكبدية، تحسين مستويات مضادات الأكسدة الطبيعية مثل الغلوتاثيون بالإضافة إلى التحسن التشريحي المرضي، وهو ما يتطابق تماماً مع دراستنا. أظهرت دراستنا أن المجموعة المشاركة قد حققت

تعافياً نسيجياً كاملاً (مثل مجموعة الخلاصة وحدها) كما أنها أعادت مستويات الأنزيمات الكبدية إلى الطبيعي (أفضل من مجموعة الخلاصة وحدها) مما يشير إلى أن فيتامين C يعزز تأثيرات خلاصة شوكة الطيب من خلال تقوية التأثير المضاد للأكسدة والمضاد للالتهاب والمجدد لخلايا الكبد.

5. الخاتمة والتوصيات

تظهر هذه الدراسة أن مشاركة خلاصة شوكة الطيب وفيتامين C تملك قدرة وقائية كبدية أكبر مقارنةً بالخلاصة وحدها، كما يتضح من المؤشرات الكيميائية الحيوية والنسيجية المرضية. ومن المؤكد أن التأثير التآزري لهذين الدوائين ناتج عن آلياتهما المضادة للأكسدة والمضادة للالتهاب التي تستهدف الخلية الكبدية.

بناءً على سبق، نوصي بما يلي:

1. من الناحية السريرية: ينبغي تقييم الجمع بين خلاصة شوكة الطيب وفيتامين C في التجارب السريرية كعلاج وقائي من السمية المحتملة نتيجة الجرعات المفرطة/ التناول غير المقصود للباراسيتامول.

2. من الناحية الصيدلانية الصناعية: تطوير أقراص أو كبسولات تحتوي على خلاصة شوكة الطيب وفيتامين C بجرعات محددة، وبالتالي تحسين نسب الشفاء.

3. تحسين الجرعة: ينبغي إجراء دراسات ما قبل سريرية/ سريرية إضافية لتحديد النسبة المثالية من جرعات الدوائين.

4- دراسات إضافية على الوقاية الكبدية لهذين الدوائين في بعض الاضطرابات الكبدية الأخرى التي تسبب الأذية الكبدية مثل التهابات الكبد الفيروسية والمناعية.

المراجع

[1] A. I. Shehu, X. Ma, and R. Venkataramanan, "Mechanisms of drug-induced hepatotoxicity," *Clinics in Liver Disease*, vol. 21, no. 1, pp. 35–54, 2017.

[2] R. Vuppalanchi and M. Ghabril, "Clinical assessment of suspected drug-induced liver injury and its management," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 56, no. 11–12, pp. 1516–1531, 2022.

[3] F. W. Franco and M. C. Malonn, "Acetaminophen pharmacokinetic and toxicological aspects: A review," *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*, vol. 12, pp. 18–27, 2021.

[4] A. Beltrán-Olazábal, P. Martínez-Galán, R. Castejón-Moreno, M. E. García-Moreno, C. García-Muro, and E. Esteban-Zubero, "Management of acetaminophen toxicity: A review," *Iberoamerican Journal of Medicine*, vol. 1, no. 1, pp. 22–28, 2019.

[5] E. Yoon, A. Babar, M. Choudhary, M. Kutner, and N. Pyrsopoulos, "Acetaminophen-induced hepatotoxicity: A comprehensive update," *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, vol. 4, no. 2, p. 131, 2016.

[6] K. Wadhwa *et al*., "Mechanistic insights into the pharmacological significance of silymarin," *Molecules*, vol. 27, no. 16, Art. no. 5327, 2022.

[7] C. Hellerbrand, J. M. Schattenberg, P. Peterburs, A. Lechner, and R. Brignoli, "The potential of silymarin for the treatment of hepatic disorders," *Clinical Phytoscience*, vol. 2, no. 1, p. 7, 2016.

[8] H. M. Jaffar, F. Al-Asmari, F. A. Khan, M. A. Rahim, and E. Zongo, "Silymarin: Unveiling its pharmacological spectrum and therapeutic potential in liver diseases—A comprehensive narrative review," *Food Science & Nutrition*, vol. 12, no. 5, pp. 3097–3111, 2024.

[9] C. R. de Avelar, E. M. Pereira, P. R. de Farias Costa, R. P. de Jesus, and L. P. M. de Oliveira, "Effect of silymarin on biochemical indicators in patients with liver disease: Systematic review with meta-analysis," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 23, no. 27, p. 5004, 2017.

[10] S. P. Tighe, D. Akhtar, U. Iqbal, and A. Ahmed, "Chronic liver disease and silymarin: A biochemical and clinical review," *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, vol. 8, no. 4, p. 454, 2020.

[11] D. Njus, P. M. Kelley, Y. J. Tu, and H. B. Schlegel, "Ascorbic acid: The chemistry underlying its antioxidant properties," *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 159, pp. 37–43, 2020.

[12] A. Al-Gareeb and G. F. Mohammed, "Hepatoprotective effects of vitamin C against methotrexate induced acute liver injury: An experimental study," *Bulletin of Pharmaceutical Sciences Assiut University*, vol. 45, no. 1, pp. 459–468, 2022.

[13] A. Gęgotek and E. Skrzydlewska, "Antioxidative and anti-inflammatory activity of ascorbic acid," *Antioxidants*, vol. 11, no. 10, Art. no. 1993, 2022.

[14] E. Yoon, A. Babar, M. Choudhary, M. Kutner, and N. Pyrsopoulos, "Acetaminophen-induced hepatotoxicity: A comprehensive update," *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, vol. 4, no. 2, p. 131, 2016.

[15] T. Nazir *et al*., "Hepatoprotective activity of *Foeniculum vulgare* against paracetamol induced hepatotoxicity in rabbit," *Journal of Applied Pharmacy*, vol. 12, 2020.

[16] N. Mirza, "Paracetamol-induced hepatotoxicity," in *Hepatotoxicity*. *IntechOpen*, 2022.

[17] A. H. Ghonaim *et al*., "Hepatoprotective and renoprotective effects of silymarin against salinomycin-induced toxicity in adult rabbits," *Veterinary World*, vol. 15, no. 9, p. 2244, 2022.

[18] P. F. Surai, A. Surai, and K. Earle-Payne, "Silymarin and inflammation: Food for thoughts," *Antioxidants*, vol. 13, no. 1, Art. no. 98, 2024.

[19] A. Thumma *et al*., "Antioxidant and hepatoprotective effects of *Silybum marianum* extract," *Biochemical & Cellular Archives*, vol. 24, no. 2, 2024.

[20] A. Talebi, R. Soltani, F. Khorvash, and S. M. Jouabadi, "The effectiveness of silymarin in the prevention of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: A randomized controlled clinical trial," *International Journal of Preventive Medicine*, vol. 14, no. 1, p. 48, 2023.

[21] P. Xu, Y. Li, Z. Yu, L. Yang, R. Shang, and Z. Yan, "Protective effect of vitamin C on triptolide-induced acute hepatotoxicity in mice through mitigation of oxidative stress," *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, vol. 91, no. 2, Art. no. e20181257, 2019.

[22] M. Talpur, A. Y. Palli, and S. S. Qureshi, "Drug induced liver injury: Role of ascorbic acid in a laboratory animal," *The Professional Medical Journal*, vol. 24, no. 11, pp. 1697–1701, 2017.

[23] A. Salman, D. E. S. El-Ghazouly, and M. El Beltagy, "Role of ascorbic acid versus silymarin in amelioration of hepatotoxicity induced by acrylamide in adult male albino rats: Histological and immunohistochemical study," *International Journal of Morphology*, vol. 38, no. 6, 2020.

[24] S. Sabiu, T. O. Sunmonu, E. O. Ajani, and T. O. Ajiboye, "Combined administration of silymarin and vitamin C stalls acetaminophen-mediated hepatic oxidative insults in Wistar rats," *Revista Brasileira de Farmacognosia*, vol. 25, no. 1, pp. 29–34, 2015.