

צמחי מרפא התומכים בתהליכי ניקוי ופירוק רעלים בכבד – סקירה מחקרית

רקע כללי

הכבד הוא אחד מהאיברים הבולטים, האחראים על חילוף החומרים בגוף האדם. מעבר להשתתפות בתהליך העיכול עצמו (פירוק שומנים ע"י מלחי מרה), הכבד אחראי על פירוק וסינון ראשוני של כל רכיבי המזון, לרבות רכיבים המצויים בתרופות, ויטמינים ומינרלים שונים, ועל העברתם אל זרם הדם. הכבד אחראי על תהליכים מטאבוליים רבים, לרבות ניטור רמת החלבונים בדם, ייצור חומצות אמינו, ניטור רמת הסוכרים בדם (גליקוגן), רמת השומנים בדם (LDL/HDL), חילוף החומרים של הורמונים וכו'.

הכבד משמש כמרכז הניקוז והטיהור של הגוף כולו. כל חומרי הפסולת וה"שפכים" למיניהם של כל רקמות הגוף מתנקזים, דרך הדם, אל הכבד ושם הם עוברים תהליכים שונים של פירוק, המרה ונטרול. כל האטה או חסימה של התהליכים הנ"ל - תגרום באופן ישיר להצטברות של חומרי פסולת רעילים ברקמות השונות (בגוף והכבד) ולתגובת שרשרת בכל המערכות החיוניות, כגון: מערכת העיכול, החיסון, מערכת העצבים ועוד.

פעילות תקינה של הכבד ושל מערכת העיכול היא תנאי לפעילות תקינה של כלל מערכות הגוף, ביניהן המערכת הלימפטית, מערכת החיסון וכמובן גם תנאי לרמת הויטאליות הכללית של האדם. תמיכה בפעילות תקינה של הכבד, קשורה באופן ישיר לרמות תקינות של שומנים בדם, ואף מביאה לשיפור והקלה אצל אנשים הסובלים ממתח, הצטברות של כעסים או עצבנות ותסכול.

ברפואות המסורתיות השונות, תהליך הטיהור וניקוי הגוף מרעלים מצטברים תפס מקום חשוב בהליך הטיפול ושימש ככלי יעיל לתחילת תהליך הריפוי ושחרור ממחלות כרוניות שונות. תהליכים אלו כללו שימוש נרחב בצמחי מרפא, אשר עם השנים נחקרו ונמצאו יעילים בשיפור תפקודי כבד שונים. תהליכי ניקוי אלו שולבו עם תזונה מיוחדת או צומות ונערכו בעיקר לאחר החורף הקשה והמסוגר - לקראת הלבוב המחדש והכניסה לאביב הפורח.

הכבד ועיקרון התנועה

מבחינה אנרגטית, ע"פ הרפואות המסורתיות השונות, הכבד אחראי על אחד העקרונות החשובים בבריאות האדם – התנועה. האמרה המפורסמת של היפוקרטס - "All diseases are constipation", מבטאת היטב את העיקרון הנ"ל. כל התהליכים הפיזיולוגיים בגוף האדם מבוססים למעשה על תנועה (זרימת דם, לימפה, עיכול, שתן, נשימה, שרירים וכו'). כאשר ישנה עצירה של תנועה, ברמה הפיזיולוגית או ברמה האנרגטית, ישנו פתח להיווצרות מחלות. בשל המגוון הרחב של התהליכים בהם מעורב הכבד - אין זה פלא כי הכבד נחשב לאחד האיברים החשובים, המבטאים את עיקרון התנועה בגוף האדם. עיקרון זה מיוצג היטב ברפואה הסינית, על ידי אלמנט העץ, המשויך כמובן לכבד ולכיס המרה.

המדע של היום אינו מתייחס להגדרות הללו, אם כי ניתן לראות את העיקרון הנ"ל מיוצג על ידי מגוון התהליכים הפיזיולוגיים הרבים בהם מעורב הכבד. למעשה, עצירה של אלמנט התנועה מתבטא בתפקוד לקוי של הכבד, כלומר - הרס של תאים ורקמות שונות בכבד. התאים ההפטוציטים (Hepatocyte cells) מהווים כ-70-80% מרקמת הכבד והם אלו שאחראים, ברמה ההיסטולוגית, לתהליכים הרבים בהם מעורב הכבד - כמו ייצור והפרשה של חלבונים, ייצור והפרשת מרה ועוד.

כאשר תאים אלו נפגעים (כמו למשל כתוצאה מחשיפה לחומרים כמו אלכוהול, רעלים, תרופות וכו') - אזורים מסוימים בכבד אינם מבצעים את מלאכתם כנדרש, מה שגורם בסופו של דבר לתפקוד לקוי של הכבד ושל הגוף כולו. הפרט החיובי הוא שבניגוד לתאים אחרים בגוף (כמו תאי עצב או תאי לב), תאי הכבד יכולים להתחדש ולהשתקם, לאחר פגיעה של רעלים מסוימים, או אפילו לאחר כריתה של חלק מרקמת הכבד.

כאן למעשה נכנסים לפעולה מגוון רחב של חומרים טבעיים, המצויים בצמחי המרפא, המזרזים את התחדשותם של התאים ההפטוציטים ובכך משפרים את פעילות הכבד.

"פעילים בשטח" – האנזימים

ברמה הבסיסית ביותר - מנגנוני הפעולה הרבים ואלמנט התנועה בכבד - מבוצעים על ידי אנזימים. הם אלו אשר בסופו של דבר מבצעים את ה"עבודה השחורה" של חילוף החומרים בתוך התאים עצמם. יתרה מכך, ישנו מגוון רחב של אנזימים, המסייעים לרקמת הכבד במקרים של פגיעה או חשיפה לרעלים שונים. בנוסף, אנזימים מסוימים בכבד גם אחראים על פירוק ונטרול של טוקסינים, המגיעים לכבד דרך מערכת העיכול, כדי לצמצם את נוכחותם בזרם הדם ופגיעתם האפשרית באיברים אחרים.

מרבית החומרים הרעילים לגוף הינם רכיבים מסיסי שמן. על מנת שיהיה ניתן להפריש את החומרים הללו, דרך מערכות הפינוי של הגוף (השתן או המרה), ראשית יש להפוך את הרכיבים הללו למסיסי מים. תהליך זה הוא אחד העיקריים בפינוי טוקסינים מהכבד והוא מתחלק לשני שלבים עיקריים הידועים בשם - **Phase I & II Detoxification**. בכל אחד מהשלבים הללו, ישנם אנזימים ספציפיים המשתתפים ב"מאמץ המלחמתי", כנגד אותם החומרים המזיקים.

השלב הראשון כולל את המערכת האנזימטית הענפה - **Cytochrome p450**. אנזימים אלו אחראים, בין היתר, לחילוף החומרים ולנטרול של מרבית התרופות המגיעות אל הכבד. בשלב הראשון ישנו עיבוד אנזימטי, אשר אינו סופי ולעיתים אף יוצר מצב ביניים, אשר בו חלק מהרכיבים המעובדים הופכים להיות רעילים עוד יותר או קרצינוגנים. העיבוד הסופי מתבצע ע"י השלב השני, אשר בו הרכיבים הטוקסינים מנוטרלים סופית ומופרשים דרך השתן או המרה. השלב השני כולל אנזימים כגון: **Quinone reductase**, **Glutathione S-transferase**, **UDP-Glucuronosyl-transferase** ו- **Epoxide hydrolase**.

ערכם הרב של צמחי המרפא, על הרכיבים הפיטוכימיים שבהם, מתבטא בהשפעה סלקטיבית ייחודית, לעיכוב או לשפעול של השלב הראשון וכן להגברת פעילות האנזימים של השלב השני. כל זאת - במטרה לצמצם את שלב הביניים המסוכן (בו החומרים הטוקסינים אינם יציבים) ולהוציא את הרכיבים הטוקסינים באופן יעיל יותר. נוסף למנגנון זה, צמחי מרפא מסוימים נמצאו כמגבירי פעילות של אנזימים נוגדי חמצון בכבד. אנזימים אלו מופעלים במקרה של נזק חמצוני ומונעים חדירות של ממברנות התאים, פגיעה חמצונית במיטוכונדריות, פגיעה אפשרית ב-DNA וכו'.

כאשר מדע ורפואה מסורתית נפגשים

ההשפעה והאנרגיה של צמחי מרפא, להגברת אלמנט התנועה בגוף, עשויה לכלול מילים הזרות לעולם המדע כיום. עם זאת, סימוכין מדעיים לשיפור תפקודי הכבד ניתן למצוא למכביר, בעיקר אודות ההשפעה להגברת התנועה והפעילות האנזימטית בכבד. מידע אודות צמחי מרפא, המשפיעים אנזימים לחידוש והגנה על תאים הפטוציטים - הוא נגיש ומתועד היטב. אלו הן המילים והמונחים המוכרים לעולם המדע - המתארים באור קצת אחר, את מה שגובש במשך אלפי שנים, ע"י הרפואות המסורתיות השונות ורפואת הצמחים. הסקירה המחקרית שתואר להלן, מתארת את השפעתם של צמחי מרפא מסוימים, התומכים בתהליכים שונים של ניקוי רעלים ובתפקוד יעיל יותר של הכבד.

כדי לאפשר את החיבור בין שתי הגישות הללו - המסקנות לאור המחקרים שיוצגו להלן, הן לפי הבנתו ובאחריותו של הקורא הנבון. כך או כך, התאים הפטוציטים ואנזימי הכבד ממשיכים את פעילותם השוטפת, גם בעת קריאת שורות אלו. ההשפעה של צמחי המרפא תהיה תמיד זמינה עבורם, כפי שהייתה מאז ומעולם. זה רק אנחנו שמשנים לפעמים את נקודת המבט.

גדילן מצוי *Silybum (Cardus) marianum*

זהו צמח חד שנתי ממשפחת המורכבים, הגדל בר בישראל ובאזורי הים התיכון. הגדילן ידוע מזה שנים רבות בשימושים רפואיים מגוונים - כמו טיפול במחלות עור, צהבת ומגוון הפרעות מטאבוליות הקשורות בתפקוד הכבד. מספר עובדות, הקשורות באופן גדילתו של הצמח, עשויות לרמז על עצם השפעתו על רקמת הכבד. ראשית, בניגוד לצמחים אחרים, הדורשים סביבת גידול נקייה ועשירה, הגדילן גדל היטב בקרקעות עשירות בחנקן. בדרך כלל לצד מצבורי אשפה, אזורי תעשייה, אזורי אורבניים וכמעט בכל מקום אפשרי. זוהי הסיבה להיותו נפוץ מאוד באזורים אורבניים ובמעזבות בישראל. חילוף החומרים הייחודי של הצמח מסייע לו להתגבר על הסביבה הטוקסינית בה הוא גדל ואף לצמוח במהירות ולהגיע לגובה של 1.5-2 מטרים, זאת - בפרק זמן של כחודשיים בלבד. אופיו הקשוח והדינאמי של הצמח, האצור בזרעים, מתורגם גם להשפעות פיזיולוגיות על גוף האדם, בעיקר על תאי כבד ודם המתפקדים בסביבה טוקסינית. אחד הרכיבים הפעילים בזרעים הוא ה- *Silymarin*, המכיל שלושה איזומרים שונים: *Silybin*, *Silychristin* & *Silydianin*. חומרים אלו נמצאו כמגינים על רקמות פגועות בכבד, דרך מספר מנגנוני השפעה שונים: האצה של ייצור חלבונים בתאים הפטוציטים, עיכוב של חמצון שומנים, סילוק שאריות של רדיקלים חופשיים וכן ייצוב של ממברנות תאים בכבד וצמצום פגיעה תאית.^{2,1} מחקרים שונים אודות *Silymarin* והשפעתו על חולים בעלי נזק לרקמת הכבד (כתוצאה מצריכת אלכוהול, חשיפה לרעלים או שימוש ממושך בתרופות שונות) - הראו שיפור ע"י מספר פרמטרים: הפחתה של נזק חמצוני, ירידה ניכרת ברמות ה- *Malondialdehyde* (הימצאותו של חומר זה מעידה על סטרס חמצוני הגורם לנזק תאי) וכן עלייה ברמות האנזימים נוגדי החמצון - *Glutathione peroxidase*, *Glutathione* - *Superoxide dismutase* - ^{10 9 8 7 6 5 4 3} , , , , , , , , .

סכיסנדרה סינית *Schisandra chinensis (wu wei zi)*

הסכיסנדרה הוא סוג של עץ מטפס (המזכיר באופן גדילתו את הגפן), אשר עשוי להגיע עד לגובה של 8 מטרים. הצמח נפוץ באזוריה הצפוניים של סין, קוריאה ורוסיה. הסכיסנדרה הייתה ועודנה נפוצה מאוד ברפואה הסינית, היפנית והקוריאנית. חמשת הטעמים של הפרי מייצגים, על פי הסינים, את חמשת האלמנטים הקיימים בטבע. זו הסיבה לשימושים הרבים של הצמח ולפופולאריות לה הוא זוכה בסין מזה אלפי שנים. יחד עם זאת, הטעם החמוץ הדומיננטי של הפרי מקושר אל אלמנט העץ. המחקרים הרבים שבוצעו אודות הצמח והרכיבים הפיטוכימיים שבו - עשויים לאשש את השימושים המסורתיים הללו, שכן פירות הסכיסנדרה נמצאו בעלי השפעה רבה להגנה ולשיקום תאים הפטוציטים ותהליכים פיזיולוגיים שונים ברקמת הכבד.

Gomisin A אשר בודד מהסכיסנדרה, הראה יכולת להגנה משמעותית לרקמת כבד פגועה בעכברים (לאחר חשיפה לחומרים רעילים). עם החשיפה לרעל, היה ניתן להבחין בעלייה של רמת הנזק החמצוני לתאים, עלייה ברמות אנזימי *Aminotransferase* בדם (המעידים על נזק לרקמת הכבד), עלייה בקצב המוות התאי המתוכנן של תאי כבד (*Apoptosis*), התנפחות של איברי המיטוכונדריה, עלייה בפקטורים מעודדי היווצרות גידולים (*Serum tumor necrosis factor-alpha*) וכן נזק ל-DNA. כל הסימנים הללו, המעידים על נזק לרקמת הכבד, היו נמוכים באופן משמעותי עם הנטילה של *Gomisin A*. בקבוצת העכברים אשר נטלו את הרכיב הצמחי, שיעורי ההישרדות היו גבוהים בהרבה.¹¹ *Gomisin A* הראה פעילות חזקה למניעת נזק לרקמת כבד (*in vivo & in vitro*).¹² במחקר נוסף, *Gosimin A* אף הראה יכולת משמעותית לחידוש של רקמת תאי כבד, לאחר ניתוח לכריתת כבד חלקית (ע"י הגברת פעילות האנזים *Ornithine decarboxylase*).¹³ תוצאות דומות הושגו במחקר בו נצפתה יכולת שיקום של רקמת כבד, בעכברים שסבלו מפגיעת כבד קשה ביותר. *Gomisin A* הראה שיפור בתפקודי הכבד, באותם המקרים בהם רקמת הכבד הייתה מצולקת בחלקה וכן הראה האצה בחידוש רקמת כבד בריאה, לאחר כריתת כבד חלקית.¹⁴ כמו כן, *Gomisin A* הראה פעילות מעודדת ייצור והפרשת מרה בכבד וכן שיפור בזרימת הדם אל ובתוך הכבד.¹⁵ רכיב אחר בצמח, *Schisandrin B*, הראה פעילות להגנה על רקמת כבד, במקרים של נזק חמצוני, הנגרם ע"י התרופה *Tacrine*. תרופה זו משמשת לטיפול באלצהיימר. מינון גבוה של התרופה ניתן לעכברים ובעקבות כך נצפו רמות גבוהות של *Alanine aminotransferases* בדם ועלייה ברמות *Malondialdehyde* - המשקפת נזק חמצוני לרקמת הכבד. הטיפול הצמחי מנע את התופעות הנ"ל ואף שיפר פעילות קוגניטיבית בקבוצת המחקר.¹⁶

מיצוי של סכינסדרה הראה פעילות לשיקום השלב הראשון בניקוי הרעלים של הכבד (*Phase I detoxification*). מחקר זה בוצע על עכברים אשר נחשפו אל החומר *Carbon tetrachloride*, אשר דימה נזק למערכת האנזימטית *Cytochrome p450*. לאחר מכן נטלו העכברים את התרופה משככת הכאבים – *Antipyrine*. בקבוצה שנטלה את הסכינסדרה - הנזק למערכת האנזימטית, *Cytochrome p450*, היה קטן בהרבה – לאור ההתמודדות הטובה יותר בחילוף החומרים של התרופה משככת הכאבים.¹⁷ תוצאות דומות הושגו במחקר נוסף, כאשר מיצוי סכינסדרה הראה השפעה לשיפור פעילות אנזימי *Cytochrome p450*, עם נטילת התרופה *Antipyrine*. במחקר זה אף נמצא כי ההשפעה של הסכינסדרה לאחר 30 דקות מרגע נטילה, הייתה חזקה יותר מזו שלאחר 6 שעות מרגע הנטילה.¹⁸

מיצוי של סכינסדרה הראה יכולת וויסות בפעולת האנזים *CYP3A*, המשוך לקבוצת האנזימים *Cytochrome p450*. פעילות זו נצפתה במעי ובכבד. במחקר נמצא כי הסכינסדרה עיכבה או שיפעה את פעילות האנזים, בהתאם לצרכים ותנאים משתנים.¹⁹ מחקר נוסף הראה תוצאות דומות ושייך את הפעילות בעיקר לחומר *Gomisin A*.²⁰ רכיבים ליגנינים, אשר בודדו מפירות הסכינסדרה, הראו יכולת שפעול לשלב השני של ניקוי הרעלים מהכבד (*Phase II detoxification*), ע"י עידוד פעילות האנזים *Quinone reductase*. אנזים זה משתתף בתהליכים שונים של הפרשת רעלים שונים מהכבד אל מערכת השתן. כמו כן, רכיב מסוים בסכינסדרה (*Tigloylgomisin H*), אף הפעיל ביטוי גן מסוים, האחראי לשפעול אנזימים אחרים, המשתתפים בשלב השני של תהליך הניקוי בכבד.²¹ *Schisandrin B* הראה גם הוא יכולת שפעול לאנזים *DT-diaphorase*, אנזים בעל חשיבות למניעת הרס תאי, בתאי כבד הפטוציטים.²² במחקר נוסף, *Schisandrin B* הראה יכולת לשיקום תאי כבד והגנה מפני נזקים חמצוניים לכבד, ע"י שפעול האנזימים נוגדי החמצון *Glutathione redox* ו- *Glutathione reductase*.²³

שורש כורכום *Curcuma longa*

שורש הכורכום משמש כאחד התבלינים החשובים במטבחי אסיה השונים, כאשר הוא נצרך מדי יום, על ידי למעלה משליש מאוכלוסיית העולם. זהו אחד מהצמחים העתיקים ביותר, הידועים בשימוש רפואי מזה אלפי שנים ואחד מצמחי המרפא הנחקרים ביותר כיום. בשימוש רפואי מסורתי, הכורכום ניתן למגוון רחב של מחלות עיכול, עור, שתן וכמובן הפרעות מטבוליות המשויכות לכבד ולכיס המרה. ע"פ הרפואה הסינית, זהו אחד הצמחים החשובים להנעת דם וצ', כאשר מוטיבים אלו משויכים, ע"פ הסינים, לתפקוד הכבד. הרכיבים המוכרים ביותר בשורש, בפעילותם הרפואית, נקראים *Curcuminoids*, בהם הרכיב המפורסם כורכומין (*Curcumin*). ההשפעה של כורכומין, על תהליכי ניקוי בכבד, מושגת דרך מספר מנגנונים.

כורכומין הראה יכולת אנטי חמצונית, התומכת בתהליכי ניקוי רעלים ומניעה של הרס לרקמת הכבד. כורכומין הראה יכולת עיכוב של מספר אנזימים, הלוקחים חלק בשלב הראשון של ניקוי הכבד. בשלב זה, כאמור, חלק מהחומרים הרעילים, הנכנסים לכבד, עוברים עיבוד כלשהו, כתנאי ראשוני לפני פעילותם של אנזימי השלב השני. לאחר העיבוד הראשוני, מספר חומרים רעילים עשויים להיות מסוכנים יותר, דווקא בשלב הביניים, בטרם הם יטופלו ע"י אנזימי השלב השני. כורכומין הראה פעילות סלקטיבית, לעיכוב חלק מאנזימי השלב הראשון, בעוד שמנגד - הכורכומין הגביר את פעילותם של אנזימי השלב השני. באופן זה, הכורכומין מצמצם את חלון שלב הביניים, אשר במהלכו ישנה נוכחות של רכיבים רעילים וקרצינוגניים, העשויים לפגוע ברקמת הכבד והמעיי ואף לעודד היווצרות תהליכים סרטניים.

כורכומין הראה יכולת עיכוב לאנזימי השלב הראשון, המשפעלים את החומר הקרצינוגני *DMBA*.²⁴ במחקר נוסף, הכורכומין הראה יכולת של מניעת סרטן קיבה, אשר נגרם ע"י הקרצינוגן *Benzo[a]pyrene*. במחקר זה, הכורכומין עיכב את אנזימי השלב הראשון ומנגד הגביר את פעילות אנזימי השלב השני, לסילוק החומר הנ"ל.²⁵ במחקר שנערך עם נטילה אוראלית של כורכומין (*in vivo*), נצפה עיכוב של אנזימי השלב הראשון, אשר משפעלים מטאבוליזם של חומר רעיל לרקמת הכבד - *Carbon tetrachloride*.²⁶ כורכומין הראה פעילות לשפעול אנזימי השלב השני: *Epoxide hydrolase*, *Glutathione S-transferase* ו- *Quinone reductase*.^{27, 28, 29} כמו כן, הכורכומין העלה רמות של אנזימי נוגדי חמצון בכבד, בכליות ובדם כגון: *Glutathione*, *Ornithine decarboxylase*, *Catalase*, *Glutathione peroxidase*, *Glutathione reductase* ו- *Glucose-6 phosphate dehydrogenase*.^{30, 31}

עלי ארטישוק *Cynara scolymus*

זהו צמח ממשפ' המורכבים, המוכר בשל שימושו הקולינריים (הפרח הוא החלק המוכר לאכילה) והן בשל שימושו הרפואיים (עלים). לצמח ישנה נוכחות דומיננטית והוא בעל עלים גדולים ירוקים ומרשימים, העשויים להגיע עד לגודל של מטר אחד. הגודל המאסיבי והמבנה הקוצני מגינים על תוכן רך ועשיר מאוד - הצמח מכיל כמות רבה של נוזלים, העשירים ברכיבים מוצילגיים - בגבעולים ובעלים. עלי הארטישוק משמשים להגברה של תהליכי עיכול וספיגה, שיקום ריריות של מערכת העיכול, טיפול במחלות כבד שונות וכן להורדה של רמות כולסטרול וסוכרים בדם.

מיצוי של עלי ארטישוק הראה יכולת הגנה על תאים הפטוציטים שנחשפו לסטרס חמצוני. אחד המנגנונים הבולטים שנצפו היה העלאה בפעילות של רמות האנזים נוגד החמצון, גלוטתיון, בתוך תאי הכבד (*Cellular glutathione*).³² אחד הרכיבים הפעילים המוכרים בצמח, *Cynarin*, הראה פעילות לשיקום תאי כבד פגועים - לאחר חשיפה אל החומר הרעיל *Carbon tetrachloride*. חומר זה גורם, בין היתר, לנזק למערכת האנזימטית *Cytochrome p450* והוא עשוי לשבש את יכולת הספיגה והפירוק של תרופות וטוקסינים שונים בכבד.³³ בנוסף, *Cynarin* הראה פעילות דומה, במספר מחקרים, לשיקום של רקמות כבד פגועות - עקב חשיפה לרעלים שונים.^{34, 35}

רוזמרין רפואי *Rosmarinus officinalis*

שיח הרוזמרין, בן שיח ממשפ' השפתניים, נחשב לצמח המרפא המוביל בישראל, לקישוט א"י התנועה בכבישים עירוניים ובצמתים מרומזרים. במע"צ גילו כבר מזמן את האנרגיה הדינאמית שבצמח, את עמידותו ואת יכולתו של הרוזמרין לגדל עוד ועוד ענפים ולהתפשט במרחב, זאת - למרות הסביבה המזוהמת בה הוא גדל. בגוף האדם - הדינאמיות של הרוזמרין מתורגמת למספר השפעות פיזיולוגיות כגון: המרצה של תהליכים עצביים וקוגניטיביים, השפעה על כלי דם, המרצה של תהליכי עיכול וכן המרצה של תהליכים פיזיולוגיים שונים בכבד.

מספר רכיבים אשר נמצאו בעלים (*Carnosol & Carnosic acid*) הציגו יכולת אנטי חמצונית חזקה.^{36, 37} במספר מחקרים עליו הרוזמרין הראו יכולת לשיקום והגנה על רקמות כבד פגועות, עם נטילתם האוראלית (*in vivo*).^{38, 39} מיצויים שונים של רוזמרין הראו השפעה על שני השלבים של ניקוי הרעלים בכבד (*in vivo*), לרבות העלאה של האנזימים, המשתתפים בשלב השני לתהליך: *Glutathione S-transferase* ו-*Quinone reductase*.^{40, 41, 42}

פסטה שרועה *Bacopa monnieri*

הבקופה הוא צמח נפוץ מאוד ברפואה המסורתית של הודו, הגדל בר גם בארצנו - באזור הכנרת והגליל. זהו צמח מרגיע ומחזק, המוכר כצמח המסייע לתהליכי חשיבה ותפקוד מנטאלי. בשנים האחרונות ניתן לראות יותר ויותר מחקרים קליניים אודות הבקופה, המציגים מנגנונים פיזיולוגיים שונים, המתארים כיצד הצמח, על מרכיביו הפעילים, משרה פעולות ותהליכים שונים - על מנת להשיג תפקוד מוחי אופטימאלי, תוך כדי הגנה מפני תהליכים ניווניים והשפעות חיצוניות מזיקות, לרבות ברקמת הכבד. הסאפונין *Bacoside A*, המופק מן הצמח, הראה יכולות להגנה מפני נזקים לרקמת הכבד, אשר נגרמו מהחומר הקרצינוגני *Nitrosodiethylamine*. המחקר בוצע בעכברים שנטלו את הסאפונין, במינון יומי של 15 מ"ג לכל ק"ג משקל גוף.⁴³ עם החשיפה לחומר, רמות האנזימים בפלזמה, המעידים על נזק לרקמת הכבד, עלו באופן חד בקבוצת הפלסבו, אך נשארו קרוב לרמתם הנורמאלית, בקבוצת ה-*Bacoside A*, להלן האנזימים: *Alkaline phosphatase*, *Gamma-g-transpeptidase*, *Aspartate transaminases*, *Lactate dehydrogenase*, *Alanine transaminases*. מנגד, רמות האנזימים נוגדי החמצון, נשארו ללא שינוי בקבוצת הפלסבו, אך עלו בצורה חדה בקבוצה שנטלה את הסאפונין הצמחי. להלן האנזימים: *Catalase*, *Glutathione peroxidase*, *Superoxide dismutase*, *Glutathione S-transferase* ו-*Glutathione reductase*. המשוך לשלב השני של ניקוי הרעלים בכבד.

השפעה נוספת של הבקופה על הכבד (כצמח שלם - במיצוי אלוהולי) נמדדה לאחר מתן *Morphine*, המייצר רעילות לרקמת הכבד. המחקר בוצע בעכברים, אשר נטלו את הבקופה בצורה אוראלית. עלייה ברמות האנזימים החיוביים (נוגדי החמצון), נצפתה בקבוצת הבקופה (לא כל שכן בקבוצת הפלסבו) וכן לא נצפתה עלייה ברמת חמצון השומנים, בקבוצת הבקופה, כפי שנצפתה בקבוצת הפלסבו.⁴⁴

ורבנה רפואית *Verbena officinalis*

הורבנה הוא עשב רב שנתי, הגדל באזורים לחים באירופה ובצפון אמריקה וגם לצד מקורות מים ובשולי מעיינות ונחלים בישראל. בנוסף להשפעתה המוכרת על מערכת העצבים, טעמה המר ורכיבים מסוימים בצמח משפיעים גם על מערכת העיכול. במחקר שנערך בהודו, נבדקה ההשפעה של החומר *Verbenalin*, אשר בודד מן הצמח, להגנה על תאי כבד (*Hepatoprotective*). המחקר נערך על עכברים, אשר קיבלו את *Verbenalin* - לפני ואחרי חשיפה לרעלנים, אשר גרמו נזק לרקמת הכבד. בקבוצה שלקחה את המיצוי הצמחי, נצפתה הגנה משמעותית על רקמת הכבד. השפעה זו נמדדה ע"י פרמטרים שונים, לרבות רמות של בילירובין ואנזימי *Transaminases*. החוקרים ציינו שלא נרשמו שום סימני רעילות, בשימוש עם החומר אשר בודד מהורבנה.⁴⁵

שן ארי *Taraxacum officinalis*

שן הארי הוא צמח עשבוני, רב שנתי, ממשפחת המורכבים, הגדל בעיקר בחלקיו הצפוניים והקרים של כדור הארץ. השורש והעלים של הצמח ידועים בשימושים רפואיים מזה מאות שנים. ברפואה המסורתית של אירופה, הצמח שימש לטיפול במגוון של הפרעות עיכול ומחלות כבד וכן לטיפול במחלות עור שונות. העלים ידועים גם בשל השפעתם המשתנת. במחקר שנערך בקוריאה, נבדקה השפעתו של שורש שן הארי על רקמת כבד, שניזוקה עקב צריכת אלוהול (תאי כבד שנלקחו מעכברים - *in vitro*).⁴⁶ בעקבות השפעת האלוהול (דומה במחקר זה ע"י תמצית אתנול), רמת הפעילות של תאי הכבד ירדה בכ-39% (שקלול של מספר פרמטרים מדידים). בקבוצת התאים שנחשפה לתמצית המימית של שורש שן הארי - הנזק היה פחות בהרבה, בהשוואה לקבוצת הביקורת, עדות לכך הייתה רמתם הנמוכה של אנזימי הכבד בדם, המעידים בד"כ על הרס של רקמת הכבד. בנוסף, תמצית הצמח הראתה עלייה משמעותית ברמתם של האנזימים נוגדי החמצון בכבד, לרבות: *Glutathione*, *Glutathione-S-transferase*, *Catalase* ו-*Glutathione peroxidase* ו-*Glutathione reductase*. יתרה מכך, בהמשך המחקר נבדקו גם עכברים חיים, בעלי כבד אשר ניזוק מאלוהול (*in vivo*). בעכברים אלו אף נצפה שיפור ברמות ה-*Malondialdehyde*, עם הנטילה של תמצית שורש שן הארי. (הימצאותו של חומר זה מעידה על סטרס חמצוני הגורם לנזק תאי).

במחקר נוסף שנערך בקוריאה, נבדקה השפעתם של רכיבים פוליסכרידים, אשר נלקחו משורש שן הארי. גם הרכיבים הללו הדגימו פעילות אנטי חמצונית חזקה והשפעה על אנזימי הכבד נוגדי החמצון, כפי שתואר לעיל. בנוסף, נמצא כי הרכיבים הצמחיים הללו הפחיתו את התסמינים הדלקתיים שנגרמו לכבד (מחקר בעכברים), בין היתר ע"י השפעה על המנגנונים הדלקתיים הבאים בכבד: עיכוב בפעילות האנזים *Cyclooxygenase (COX)-2* (מייצר חומרים מתווכי דלקת), עיכוב בפעילות האנזים *Nitric Oxide Synthase (iNOS)* (מעורב בייצור חנקן חמצני, המקושר למגוון תהליכים דלקתיים בגוף), וויסות ברמות של *Interleukin (IL)-1beta* (ציטוקין המפעיל תהליכים דלקתיים בגוף) וכן השפעה על *Tumor Necrosis Factor (TNF)-alpha* (ציטוקין האחראי על גרימת מוות תאי). ע"פ התוצאות, החוקרים הסיקו כי לרכיבים הפוליסכרידים, אשר הופקו משורש הצמח, ישנה השפעה מגינה על הכבד, מפני נזק חמצוני והרס לרקמת הכבד (*Hepatoprotective effect*).⁴⁷

שורש שן הארי אף הראה יכולות הגנה ותמיכה אפשריות בפעילות הכבד, גם במקרים של גידולים סרטניים בכבד. מחקר שנערך בשנת 2004, הראה השפעה של שן הארי על תאי סרטן כבד, מסוג *Hep G2 cells*. ההשפעה שנצפתה הייתה הגברה של תהליך מוות תאי מתוכנן של התאים הסרטניים (*Apoptosis*). תהליך זה נגרם ע"י הגברת ייצור הציטוקין *Tumor Necrosis Factor (TNF)-alpha*, האחראי על גרימת מוות תאי.⁴⁸

במחקר שנערך עם עלי הצמח - נצפתה השפעה מערכת על האנזים *CYP1A2*, חלק ממשפחת אנזימי *Cytochrome P450*, הקשורים בשלב הראשון של ניקוי הרעלים מהכבד. בנוסף, עלי שן הארי הביאו לעלייה דרמטית ברמות האנזים *UDP-Glucuronosyl transferase* (עלייה של 244% בהשוואה לקבוצת הביקורת). אנזים זה הינו אחד החשובים בשלב השני של ניקוי הרעלים בכבד.

חילבה (גרגרנית יוונית) *Trigonella foenum graecum*

החילבה הוא צמח עשיר במגוון רחב של רכיבים תזונתיים וכן ברכיבים פיטוכימיקליים אחרים, המשמשים במגוון מצבים רפואיים. לכך מתווספים, כמובן, הטעם והניחוח הייחודי, המאפיינים את הזרעים והעלים של הצמח. הצמח מקובל מאוד ברפואות המסורתיות השונות ברחבי העולם, מזה אלפי שנים. בין היתר, החילבה מוכר בשימושיו הרפואיים - במקרים של סוכרת, רמות גבוהות של שומנים בדם, יובש וגירויים במערכת הנשימה, כיבים ודלקות בדרכי העיכול וכן לשם הגברת ייצור חלב בקרב נשים מיניקות. *Cypermethrin* הינו חומר הדברה רעיל, הפוגע ברקמות הכבד והכליה (נפוץ בתרסיסים הביתיים). קבוצת עכברים נחשפה לחומר הרעיל הנ"ל ובמקביל טופלה בתמצית מיימית של חילבה. לאחר החשיפה לחומר הרעיל, נצפו תהליכי הרס ברקמות הכבד והכליה, כגון: הצטברות חומצות רעילות (*Thiobarbituric acid*) וכן ירידה בפעילות האנזימים הבאים, בכבד ובכליה: *Glutathione (GSH)*, *Catalase (CAT)*, *Glutathione peroxidase (GPx)*, *Superoxide dismutase (SOD)*, *Glutathione-S-transferase (GST)*. כמו כן נרשמה עלייה ברמת האנזימים הבאים בפלסמה, המעידה על נזק לרקמות הכבד / הכליה: *LDH*, *GGT*, *ALT*, *ALP*, *AST*. כל הפרמטרים הנ"ל חזרו לרמתם הנורמאלית, עם הטיפול בחילבה, מה שמעיד על היותה אמצעי יעיל, להגנה ושיקום של רקמות כבד פגועות כתוצאה מרעילות.⁴⁹ מחקר נוסף, הראה יכולת הגנה מפני אלכוהול ואתנול, אשר גרמו נזק חמצוני לחלבונים ושומנים בכבד. מיצוי של זרעי החילבה הראה יכולת בהפחתת רמת חמצון השומנים, בשילוב עם העלאה בפעילות האנזימים נוגדי החמצון (בדומה למחקר לעיל).⁵⁰ במחקר זה, פעילות זו של החילבה הייתה דומה לפעילות החומר *Silymarin*. (ע"ע גדילן מצוי לעיל).

געדה מצויה *Teucrium polium*

הגעדה הינה צמח מריר, העשיר בתכולת שמנים אתריים בעלי ניחוח ייחודי. הגעדה נחשבת לאחד מצמחי המרפא הפופולאריים ביותר ברפואה המסורתית במזה"ת. זהו בן שיח נפוץ בישראל (ממשפחת השפתניים), המשמש במשך שנים רבות, כתבלין וכצמח מרפא, את האוכלוסייה הערבית המקומית בישראל. תמצית של געדה נמצאה כיעילה בהפחתת סימפטומים של דלקת מתקדמת והצטלקות של רקמת הכבד (*Steatohepatitis*). שתי קבוצות עכברים, שהשתתפו בניסוי, קיבלו תזונה אשר הובילה אל המצב הנ"ל. בקבוצה אשר נטלה את תמצית הגעדה, הנזק לרקמת הכבד היה מופחת באופן משמעותי ואף דרמטי (לשון החוקרים). נמצא כי תמצית הגעדה הגבירה את פעילותם של האנזימים נוגדי החמצון בכבד:⁵¹ *Superoxide dismutase*, *Glutathione peroxidase*, *Glutathione reductase*.

1 Rambaldi A et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD003620

2 Wellington K, Jarvis B. *BioDrugs* 2001; 15: 465

3 Lucena MI et al. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 2.

4 Par A et al. *Orv Hetil* 2000; 141: 1655.

5 Feher J et al. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998; 228:38.

6 Velussi M et al. *J Hepatol* 1997; 26: 871.

7 Feher J et al. *Tokai J Exp Clin Med* 1990; 15: 129.

8 Muzes G et al. *Orv Hetil* 1990; 131: 863.

9 Feher J et al. *Acta Med Hung* 1988; 45: 265.

10 Palasciano G et al. *Curr Ther Res Clin Exp* 1994; 55: 537.

11 Kim SH, Kim YS, Kang SS, Bae K, Hung TM, Lee SM. Anti-apoptotic and hepatoprotective effects of gomisin A on fulminant hepatic failure induced by D-galactosamine and lipopolysaccharide in mice. *J Pharmacol Sci*. 2008 Feb;106(2):225-33. Epub 2008 Feb 9.

12 Ohkura Y, Mizoguchi Y, Sakagami Y, Kobayashi K, Yamamoto S, Morisawa S, Takeda S, Aburada M. Inhibitory effect of TJN-101 ((+)-(6S,7S,R-biar)-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,3,12-tetramethoxy-6,7-dimethyl-10,11-methylenedioxy-6-dibenzo[a,c]cyclooctenol) on immunologically induced liver injuries. *Jpn J Pharmacol*. 1987 Jun;44(2):179-85.

13 Kubo S, Ohkura Y, et al; Effect of Gomisin A (TJN-101) on liver regeneration. *Planta Med*. 1992 Dec;58(6):489-92.

14 Takeda S, Kase Y, et al; Effects of TJN-101, a lignan compound isolated from Schisandra fruits, on liver fibrosis and on liver regeneration after partial hepatectomy in rats with chronic liver injury induced by CCl4. *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 1987 Jul;90(1):51-65.

15 Takeda S, Arai I, Hasegawa M, Tatsugi A, Aburada M, Hosoya E. Effect of gomisin A (TJN-101), a lignan compound isolated from Schisandra fruits, on liver function in rats. *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 1988 Apr;91(4):237-44.

16 Pan SY, Han YF, Carlier PR, Pang YP, Mak DH, Lam BY, Ko KM. Schisandrin B protects against tacrine- and bis(7)-tacrine-induced hepatotoxicity and enhances cognitive function in mice. *Planta Med*. 2002 Mar;68(3):217-20.

17 Zhu M, Yeung RY, Lin KF, Li RC. Improvement of phase I drug metabolism with Schisandra chinensis against CCl4 hepatotoxicity in a rat model. *Planta Med*. 2000 Aug;66(6):521-5.

18 Zhu M, Lin KF, Yeung RY, Li RC. Evaluation of the protective effects of Schisandra chinensis on Phase I drug metabolism using a CCl4 intoxication model. *J Ethnopharmacol*. 1999 Oct;67(1):61-8.

19 Lai L, Hao H, Wang Q, Zheng C, Zhou F, Liu Y, Wang Y, Yu G, Kang A, Peng Y, Wang G, Chen X. Effects of short-term and long-term pretreatment of Schisandra lignans on regulating hepatic and intestinal CYP3A in rats. *Drug Metab Dispos*. 2009 Dec;37(12):2399-407. Epub 2009 Sep 9.

20 Iwata H, Tezuka Y, Kadota S, Hiratsuka A, Watabe T. Identification and characterization of potent CYP3A4 inhibitors in Schisandra fruit extract. *Drug Metab Dispos*. 2004 Dec;32(12):1351-8. Epub 2004 Sep 1.

21 Lee SB, Kim CY, Lee HJ, Yun JH, Nho CW. Induction of the phase II detoxification enzyme NQO1 in hepatocarcinoma cells by lignans from the fruit of Schisandra chinensis through nuclear accumulation of Nrf2. *Planta Med*. 2009 Oct;75(12):1314-8. Epub 2009 May 18.

22 p SP, Yiu HY, Ko KM. Schisandrin B protects against menadione-induced hepatotoxicity by enhancing DT-diaphorase activity. *Mol Cell Biochem*. 2000 May;208(1-2):151-5.

- 23 Ip SP, Yiu HY, Ko KM. Differential effect of schisandrin B and dimethyl diphenyl bicarboxylate (DDB) on hepatic mitochondrial glutathione redox status in carbon tetrachloride intoxicated mice. *Mol Cell Biochem.* 2000 Feb;205(1-2):111-4.
- 24 Sharma RA et al. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1955.
- 25 Rambaldi A et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD003620
- 26 Psotova J et al. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2001; 145: 81.
- 27 Wagner H, Blatt S. *Plant Drug Analysis: A Thin Layer Chromatography Atlas, 2nd Edn.* Springer-Verlag, Berlin, 1996.
- 28 Jacobs BP et al. *Am J Med* 2002; 113: 506.
- 29 Simánek V et al. *Czech J Food Sci* 2001; 19: 106.
- 30 Iqbal M et al. *Pharmacol Toxicol* 2003; 92: 33.
- 31 Simánek V et al. *Czech J Food Sci* 2001; 19: 106.
- 32 Gebhardt R. Antioxidative and protective properties of extracts from leaves of the artichoke (*Cynara scolymus* L.) against hydroperoxide-induced oxidative stress in cultured rat hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997 Jun;144(2):279-86.
- 33 Adzet T, Camarasa J, Laguna JC. Hepatoprotective activity of polyphenolic compounds from *Cynara scolymus* against CCl₄ toxicity in isolated rat hepatocytes. *J Nat Prod.* 1987 Jul-Aug;50(4):612-7.
- 34 Kiso Y, Kato O, Hikino H. Assay methods for antihepatotoxic activity using peroxide-induced cytotoxicity in primary cultured hepatocytes. *Planta Med.* 1985 Feb;51(1):50-2.
- 35 Kiso Y, Tohkin M, Hikino H. Assay method for antihepatotoxic activity using galactosamine-induced cytotoxicity in primary-cultured hepatocytes. *J Nat Prod.* 1983 Nov-Dec;46(6):841-7.
- 36 Schwarz K, Ternes W. *Z Lebensm Unters Forsch* 1992; 195: 95.
- 37 Lo AH et al. *Carcinogenesis* 2002; 23: 983.
- 38 Fahim FA et al. *Int J Food Sci Nutr* 1999; 50: 413.
- 39 Sotelo-Felix JI et al. *J Ethnopharmacol* 2002; 81: 145
- 40 Debersac P et al. *Food Chem Toxicol* 2001; 39: 109.
- 41 Singletary KW. *Cancer Lett* 1996; 100: 139.
- 42 Debersac P et al. *Food Chem Toxicol* 2001; 39: 907.
- 43 Janani P, Sivakumari K, Parthasarathy C. Hepatoprotective activity of bacoside A against N-nitrosodiethylamine-induced liver toxicity in adult rats. *Cell Biol Toxicol.* 2009 Oct;25(5):425-34. Epub 2008 Aug 5
- 44 Sumathy T, Subramanian S, Govindasamy S, Balakrishna K, Veluchamy G. Protective role of *Bacopa monniera* on morphine induced hepatotoxicity in rats. *Phytother Res.* 2001 Nov;15(7):643-5.
- 45 SINGH B. et al: Hepatoprotective activity of verbenalin on experimental liver damage in rodents. *Fitoterapia* ISSN 0367-326X . 1998, vol. 69, no2, pp. 135-140 (29 ref.).
- 46 You Y, Yoo S, Yoon HG, et al; In vitro and in vivo hepatoprotective effects of the aqueous extract from *Taraxacum officinale* (dandelion) root against alcohol-induced oxidative stress. *Food Chem Toxicol.* 2010 Mar 27. [Epub ahead of print]
- 47 Park CM, Youn HJ, Chang HK, Song YS; TOP1 and 2, polysaccharides from *Taraxacum officinale*, attenuate CCl₄-induced hepatic damage through the modulation of NF-kappaB and its regulatory mediators. *Food Chem Toxicol.* 2010 May;48(5):1255-61. Epub 2010 Feb 17.
- 48 Koo HN, Hong SH, et al; *Taraxacum officinale* induces cytotoxicity through TNF-alpha and IL-1alpha secretion in Hep G2 cells. *Life Sci.* 2004 Jan 16;74(9):1149-57.
- 49 Sushma N, Devasena T. Aqueous extract of *Trigonella foenum graecum* (fenugreek) prevents cypermethrin-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity. *Hum Exp Toxicol.* 2010 Apr;29(4):311-9. Epub 2010 Feb 10.
- 50 Kaviarasan S, Sundarapandiyar R, Anuradha CV. Protective action of fenugreek (*Trigonella foenum graecum*) seed polyphenols against alcohol-induced protein and lipid damage in rat liver. *Cell Biol Toxicol.* 2008 Oct;24(5):391-400. Epub 2008 Feb 1.
- 51 Amini R, Nosrati N, Yazdanparast R, Molaei M. *Teucrium polium* in prevention of steatohepatitis in rats. *Liver Int.* 2009 Sep;29(8):1216-21. Epub 2009 Jul 7.