

# تأثير التيموكينون على فاعلية الكربامازيبين لمعالجة الصرع في النماذج التجريبية

الطالب : طلال سعود سعيد الحارثي

الرقم الجامعي ١٦٠١٤٠٢

المشرف: د لطيف محي الدين خان

د. احمد شاكر علي

## المستخلص العربي

**المقدمة:** الصرع هو أحد الاضطرابات العصبية المعروفة، يصيب ما يقارب ٦٥ مليون مريض حول العالم. هو ليس مرض بحد ذاته بل هو مجموعة من الاضطرابات التي تتميز بوجود نشاط لنوبات الصرع المتكررة.  
**الأهداف:** تهدف هذه الدراسة الى معرفة فعالية التيموكينون إما وحيدا او اذا اعطي مجتمعا مع دواء الكربامازيبين. لمنع نوبات الصرع واستكشاف تأثيرها على نشاط الدماغ العصبي.

**الأساليب:** تم اختيار ٤٨ فار سويسري وتم تقسيمهم على ٦ مجموعات بشكل عشوائي وتم حقن جميع الفئران لمدة ٣٠ يوم داخل الصفاق ب توين ٨٠ (المجموعة السلبية الضابطة)، ٥ مج/كج من التيموكينون، ١٠ مج/كج من التيموكينون، ٢٥ مج/كج من الكربامازيبين، ٥ مج/كج من التيموكينون + ٢٥ مج/كج من الكربامازيبين، ١٠ مج/كج من التيموكينون + ٢٥ مج/كج من الكربامازيبين. في اليوم ال ٣١ خضعت جميع الفئران لنوبة صرع يتم احداثها عن طريق حقن مادة بنتيلنتيترازول، بعد ذلك تم وضع الفئران في صندوق اسود مفتوح من الاعلى ابعاده ٤٠ سم \* ٤٠ سم \* ٤٠ سم وذلك لتسجيل فيديو مدته ٣٠ دقيقة لمعرفة سلوك الفأر خلال هذه الفترة، بالاضافة الى قياس شدة الصرع باستخدام مقياس ال **racine score** . بعد ذلك يتم تشريح الفئران لمعرفة قياس الغلوتاميت في الانسجة الدماغية باستخدام تحليل ال **HPLC** لمعرفة تأثير التيموكينون على نشاط الدماغ العصبي.

**النتائج:** عند مقارنة حدوث نوبات الصرع الشديدة جدا (درجة ٥ في مقياس ال **racine**) بين المجموعة السلبية مع التيموكينون ٥ مج/كج أظهرت النتائج ان التيموكينون منع حدوث نوبات الصرع (٨/٠ مقارنة ب ٨/٥) في المجموعة السالبة، كما قام بانقاص درجة الصرع من (٥-٤.٥) درجة في المجموعة السالبة الى (٤-٣.٥) درجة في التيموكينون ١٠ مج/كج. و بتحديد حالات الصرع الشديدة بمقياس ٤ فأكثر، تم حساب العدد اللازم للعلاج ب ١.٣ لمجموعة التيموكينون ٥ مج/كج و ١ لمجموعة التيموكينون ١٠ مج/كج. أما نتائج التجارب عن عند إعطاء التيموكينون مجتمعا مع الكربامازيبين فقد أظهرت النتائج ان نسبة وشدة نوبات الصرع تقل مع زيادة الجرعة الخاصة بالتيموكينون بدلائل إحصائية.

في أنسجة المخ، انخفض تركيز الغلوتاميت بشكل تدريجي من المجموعة السالبة حتى التيموكينون ١٠ مج/كج في جميع مناطق المخ الأربعة والتي شملتها الدراسة بما في ذلك الهيبوكامبس ( الحصين ) ( ٣.٤ الى ٠.٦١ نانومول/مج) وفي المخيخ (١٨.٧١ الى ١.٤٨ نانومول/مج) وفي الجسر والنخاع المستطيل ( ٢٦.٩٤ الى ٢.٢٥ نانومول/مج) وفي القشرة ( ٩.٧ الى ١.٩٩ نانومول/مج) وكانت الاختلافات ذات دلالة إحصائية ( $p < 0.001$ ). في المجموعات التي تجمع التيموكينون مع الكربامازيبين فان الانخفاض في مستويات الغلوتاميت يزيد مع زيادة الجرعات الخاصة بالتيموكينون في جميع مناطق الدماغ.

تجدر الإشارة الى أن التأثير الأكثر بروزا والذي كان مقترنا بزيادة الجرعات كان في منطقة الحصين، حيث يؤدي زيادة جرعات التيموكينون الى هبوط في مستويات الغلوتاميت، وتم اكتشاف مستوى محدد من الغلوتاميت يدخل بعده الفأر في حالة من الصرع الشديد بغض النظر عن العلاج المستخدم في الحالة.

**الخلاصة:** أظهر التيموكينون فعالية كبيرة في الحد من شدة نوبة الصرع وتعتمد هذه الفعالية على جرعة العلاج، سواء استخدم لوحده او مشاركة مع الكربامازيبين، فان النتائج تشير الى ان التيموكينون يقلل من تركيز الغلوتاميت في أنسجة المخ وخاصة في منطقة الحصين، حيث اظهر ارتباطا مثاليا مع شدة نوبة الصرع.

# EFFECT OF THYMOQUINONE ON ANTIPILEPTIC EFFECT OF CARBAMAZEPINE IN ANIMAL MODEL

By: TALAL SAUD SAEED ALHARTI 1601402

Chief Supervisor  
Dr.Lateef M Khan

Co-Supervisor  
Dr.Ahmad S Ali

## Abstract

**Background:** Epilepsy is one of the well-known neurological disorders, affecting 65 million patients worldwide. It is not a particular disease, but rather a type of disorders characterized by the presence of paroxysmal and recurrent seizure activity.

**Objectives:** This experiment studied the efficacy of thymoquinone (TQ), alone and in combination to carbamazepine, in preventing epilepsy seizures and explored its effect on the brain neuro-excitatory activity.

**Methods:** Forty-eight Swiss albino (SWR) male mice were randomized into 6 groups, each receiving a specific 30-days treatment regimen including one daily intraperitoneal injection of Tween 80 (negative control), 5mg/kg TQ (TQ-5), 10mg/kg TQ (TQ-10), 25mg/kg carbamazepine (CBZ.), 5mg/kg TQ + 25mg carbamazepine (TQ-5+CBZ.), and 10mg/kg TQ + 25mg carbamazepine (TQ-10+CBZ.). On the 31<sup>st</sup> day, all animals underwent chemically-induced seizure using pentylenetetrazol (PTZ). Subsequently, each animal was put in an open-top 40\*40\*40cm black opaque box for a 30-minute continuous video recording to analyze post PTZ behavior, along with calculation of the time to seizure and measurement of the severity level using RACINE score. Finally, animals were sacrificed and high-performance liquid chromatography (HPLC) was used to measure glutamate levels in cerebral cortex, cerebellum, pons, medulla, and hippocampus, as an indicator for TQ effect on the brain neuro-excitatory activity.

**Results:** The administration of TQ alone prevented the occurrence of extremely severe seizures (RACINE 5; incidence from 5/8 to 0/8) in TQ-5 group and shifted the RACINE range from 4.5-5 to 3.5-4 in TQ-10, compared to negative control, respectively. Thus, by defining severe seizure as RACINE score >4, the number needed to treat (NNT) was calculated as 1.3 for TQ 5mg and 1 for 10mg. By combination with carbamazepine, TQ further reduced the severity of seizures in a dose-dependent and synergistic fashion. All previous results were statistically significant. In brain tissue, glutamate concentrations decreased gradually from negative control to TQ-10 in all four studied brain regions including hippocampus (mean [SD] from 3.44 [1.53] to 0.61 [0.57] nmol/mg), cerebellum (from 18.71 [8.31] to 1.48 [0.94] nmol/mg), pons and medulla (from 26.94 [7.61] to 2.25 [2.01] nmol/mg), and cortex (from 9.70 [6.66] to 1.99 [1.83] nmol/mg), and the differences were statistically significant ( $p < 0.001$ ). In combination with carbamazepine, TQ further reduced glutamate concentration in a dose-dependent manner in all brain regions. Remarkably, the most significant dose-dependent effect was observed in the hippocampus, where the introduction of progressive dose of TQ drew a downward stair-step of glutamate concentration, and where a peak concentration corresponding to severe seizure was observed and further explored.

**Conclusion:** Thymoquinone showed great efficacy in reducing seizure severity in a dose-dependent fashion, both alone and with carbamazepine synergistically. These effects were associated with a reduction of glutamate availability and distribution in the brain tissue, especially in hippocampus, where it showed perfect correlation with seizure severity.