

تأثير الثيموكينون على حركية الدواء للسيكلوسبورين

وسميته في القوارض

محسن جزاء محسن الرشيدى

تحت إشراف

د. احمد شاكر علي

د. لطيف خان

المستخلص

السيكلوسبورين من أهم الأدوية المستخدمة لتثبيط المناعة في معظم عمليات زرع الأعضاء وذلك للوقاية من رفض الجسم للأعضاء المزروعة . ويعتبر التسمم الكلوي وارتفاع السكر في الدم من الآثار الجانبية التي تنتج عن الاستخدام المزمّن للسيكلوسبورين. الثيموكينون يعتبر من المكونات الفعالة لحبه البركه ويعتبر له تأثير وقائي ضد العديد من الآثار الجانبية للإدوية كالتسمم الكلوي وارتفاع السكر في الدم. في هذا البحث تم إجراء التجربة على مرحلتين: المرحلة الأولى لدراسة تأثير الثيموكينون على الحركة الدوائية للسيكلوسبورين، والمرحلة الثانية لتقييم التأثير الوقائي للثيموكينون ضد التسمم الكلوي وارتفاع السكر بالدم المستحدث بواسطة السيكلوسبورين . في المرحلة الأولى تم تقسيم الجرذان الى ٤ مجموعات : سيكلوسبورين فموي ، سيكلوسبورين عن طريق الصفاق ، وسيكلوسبورين فموي + ثيموكينون و سيكلوسبورين عن طريق الصفاق + الثيموكينون . اعطى السيكلوسبورين بجرعات ١٠ مجم / كجم والثيموكينون ١٠ مجم / كجم لمدة ٥ ايام متتاليه تم اخذ عينات الدم عند ١،٢،٣، ٥ ساعات من وقت اعطاء السيكلوسبورين . المرحلة الثانية تم تقسيم الجرذان الى ٤ مجموعات : بروبيلين جلايكول (المراقبه)، سيكلوسبورين (١٠مجم/كجم) عن طريق الصفاق ، والثيموكينون عن طريق الفم و الثيموكينون + السيكلوسبورين لمدة ٢٨ يوم . تم اخذ عينات الدم لتحليل (السيستاتين سي ، الكرياتينين و السكر في الدم) وتم اخذ الكلى لاجراء فحوصات الهيستوباثولوجي . في المرحلة الاولى لوحظ ان اعطاء الثيموكينون يقلل بنسبه ٣٢% من التوافر الحيوي الجرذان التي اعطيت السيكلوسبورين عن طريق الفم بينما لوحظ ان الثيموكينون يكاد لا يؤثر على التوافر الحيوي عندما يعطى السيكلوسبورين عن طريق الصفاق . في المرحلة الثانية اظهر النقيم البيوكيميائي ان اعطاء الثيموكينون يسبب انخفاض طفيف في مستوى الكرياتينين بينما لوحظ وجود انخفاض ذو دلالة احصائية في مستوى السيستاتين سي ومستوى السكر في الدم . اظهر التقييم النسيجي أن اعطاء الثيموكينون مع علاج السيكلوسبورين منع حدوث التغيرات الرئيسية في الشعيرات الدموية ولوحظ وجود تغيرات طفيفة في الأنابيب البعيدة في الكلى . يظهر لنا من هذه التجربة أدلة على وجود تداخل دوائي محتمل بين الثيموكينون والسيكلوسبورين و التأثير الوقائي للثيموكينون ضد التسمم الكلوي وارتفاع السكر بالدم المستحدث بواسطة السيكلوسبورين وذلك من انخفاض مستوى بعض المؤشرات الحيوية. لذا المزيد من الابحاث مطلوب لتأكيد وجود تفاعل دوائي بين الثيموكينون والسيكلوسبورين وذلك باستخدام جرعات مختلفه و أنواع أخرى واستكشاف تأثير الثيموكينون على المناعة عندما يستخدم مع السيكلوسبورين .

Impact of Thymoquinone on Cyclosporine A Pharmacokinetics and Toxicity in Rodents

By

Mohsen Geza Mohsen Al-Rashedi

Supervised By

Dr. Ahmed Shaker Ali

Dr. Lateef M. Khan

Abstract

Cyclosporine A (CsA) remains as one of the essential components of immunosuppressant regimens in most transplant centers. Among the significant adverse effects of CsA in chronic treatment is nephrotoxicity and hyperglacemia.

Thymoquinone (TQ) is the bioactive component of *Nigella sativa*. It has a Protective effect against several drugs –induced nephrotoxicity and hyperglycemia . This study was in two-phase animal experiment. The experiment I: to study the effect of (TQ) on CsA pharmacokinetics after its administration (IP/oral) for 5 days. Experiment II: to study the protective effect of TQ against CsA induced nephrotoxicity and hyperglycemia. In phase I :The rats were divided into 4 groups: oral CsA(10mg/kg), (IP)CsA(10mg/kg) ,oral CsA+ TQ(10mg/kg)(P.O), and CsA(IP)+ TQ(P.O) . Blood samples were taken at 1, 2, 3, and 5 hours. CSA was analyzed by immunoassay. in phase II: The rats were divided into 4 groups: control, CsA(10mg/Kg)(IP) , CsA(10 mg/Kg)(IP) + TQ(10 mg/Kg)(P.O) and TQ(10 mg/Kg)(P.O) for 28 days. Blood samples were taken for biochemical analysis (cystatin C, creatinine and blood glucose) The Kidneys were taken for histopathological investigations. In phase I, the co-administration of TQ produced 32% decrease in area under the curve (AUC) of oral CsA but, in IP CsA produced 4% increase in AUC of CsA . In phase II:TQ produced a small but non-significant decrease in serum creatinine, a significant decrease in Cystatin C and blood glucose level. Histological assessments showed that co-administration of TQ with CsA prevented the major structural changes at both glomerular and tubular sides of rats' kidneys. the present study demonstrates the potential pharmacokinetic interaction between CsA and TQ and protective effect of TQ against CsA-induced nephrotoxicity and hyperglycemia. However, further work is

needed to confirm PK interaction by using various doses of CsA and other animal species and to explore the effect of TQ on immune system when concomitantly administered with CsA.