

Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Mosul
College of Pharmacy



Potential Gastroprotective Effect of Statins Against Indomethacin–Induced Gastric Motility and Ulceration in Rats

A thesis

Submitted to the Committee of Postgraduate Studies

College of Pharmacy / University of Mosul

As a partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master of
Science in Pharmacy

By

Dilgash Ali Abdullah

(B.Sc. Pharmacy 2015)

Supervised By

Assistant Prof. Hani Mhedi Almukhtar

Ph.D. in Pharmacology

1445 A.H.

202٤ A.D.

Abstract

Background: Gastric ulceration is considered the major side effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs by inhibiting prostaglandin synthesis. Prostaglandins enhance circulation in the mucosal layer and inhibit smooth muscle hypermotility. Indomethacin could induce GIT ulceration not only by inhibiting protective mechanisms but also by enhancing gastric motility. Atorvastatin is a commonly used hypolipidemic agent, in addition to its therapeutic use for hypercholesterolemia, it has many beneficial pleiotropic effects like anti-inflammatory and antioxidant action, and it may also have smooth muscle relaxant effects.

Aim of the study: The present study was designed to examine the gastroprotective effect of atorvastatin in rats pretreated with indomethacin.

Materials and methods: Forty rats weighing between 200 - 250 g were used and treated as follows: First group solvent for 5 days and the last day saline as a control, second group solvent for 5 days and the last day indomethacin 8mg/kg, third group simvastatin 20mg/kg for 5 days and last day saline, fourth group simvastatin 20mg/kg for 5 days, and the last day indomethacin, fifth group atorvastatin 20mg/kg for 5 days and the last day saline, sixth group atorvastatin 20mg/kg for 5 days and the last day indomethacin, seventh group atorvastatin 40mg/kg for 5 days and the last day saline, eighth group atorvastatin 40mg/kg for 5 days, and the last day indomethacin. Blood samples were collected and analyzed to evaluate nitric oxide (NO) and malondialdehyde (MDA) levels via spectrophotometer based on Griess test and thiobarbituric acid, respectively. Gross-sectional and histological analysis were conducted on exposed rat groups to clarify the gastroprotective effects. All results were analyzed by Two-Way ANOVA. Data were presented as mean \pm SE. When the result was significant post hoc test Bonferroni was performed.

Results: This study demonstrated that indomethacin-induced ulceration with increased malondialdehyde MDA, decreased NO, and enhanced gastric motility. By contrast, Simvastatin and atorvastatin dose-dependently reduced indomethacin ulcers by enhancing NO levels, decreasing MDA, and inhibiting gastric motility. The macroscopic appearance and histological evidence of gastric mucosa have shown protection provided by simvastatin and atorvastatin against indomethacin-induced gastric ulceration.

Conclusion: Simvastatin and atorvastatin have a significant gastroprotective effect against indomethacin-induced gastric ulceration. They significantly inhibit MDA while stimulate NO formation. In vitro, the study of atorvastatin clearly showed a relaxant effect on isolated rat gastric segments that suggested additional protective mechanisms against indomethacin-induced gastric ulceration.



جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الموصل

كلية الصيدلة

التأثير المعدي المحتمل للستاتين ضد تقرح المعدة الناجم عن الإندوميثاسين في الجرذان

رسالة مقدمة الى لجنة الدراسات العليا

كلية الصيدلة / جامعة الموصل

كجزء من متطلبات الحصول على شهادة الماجستير في الصيدلة

من قبل الطالب

دلکش علي عبدالله

(بكالوريوس صيدلة ٢٠١٥)

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتور هاني مهدي المختار
دكتوراه في علم الادوية

خلاصة

الخلفية: خلفية: يعتبر تقرح المعدة من الآثار الجانبية الرئيسية للعقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات عن طريق تثبيط تخليق البروستاجلاندين. البروستاجلاندين يعزز الدورة الدموية في الطبقة المخاطية ويمنع فرط حركة العضلات الملساء. يمكن أن يحفز الإندوميثاسين تقرح الجهاز الهضمي ليس فقط عن طريق تثبيط آليات الحماية ولكن أيضا عن طريق تعزيز حركة المعدة. أتورفاستاتين هو عامل نقص شحميات الدم شائع الاستخدام ، بالإضافة إلى استخدامه العلاجي لفرط كوليسترول الدم ، له العديد من التأثيرات المفيدة متعددة الاتجاهات مثل العمل المضاد للالتهابات ومضادات الأكسدة ، وقد يكون له أيضا تأثيرات ارتخاء العضلات الملساء .

الهدف من الدراسة: تم تصميم الدراسة الحالية لفحص التأثير المعدي للأتورفاستاتين في الفئران المعالجة مسبقا بالإندوميثاسين.

المواد والطرق: تم استخدام أربعين فأرا يتراوح وزنها بين 200 - 250 جم وعولجت على النحو التالي: مذبب المجموعة الأولى لمدة 5 أيام ومحلول ملحي في اليوم الأخير كعنصر تحكم ، مذبب المجموعة الثانية لمدة 5 أيام واليوم الأخير إندوميثاسين 8 مجم / كجم ، المجموعة الثالثة سيمفاستاتين 20 مجم / كجم لمدة 5 أيام ومحلول ملحي في اليوم الأخير ، المجموعة الرابعة سيمفاستاتين 20 مجم / كجم لمدة 5 أيام ، واليوم الأخير إندوميثاسين ، المجموعة الخامسة أتورفاستاتين 20 مجم / كجم لمدة 5 أيام واليوم الأخير مالحة ، المجموعة السادسة أتورفاستاتين 20 مجم / كجم لمدة 5 أيام واليوم الأخير إندوميثاسين ، المجموعة السابعة أتورفاستاتين 40 مجم / كجم لمدة 5 أيام واليوم الأخير مالح ، المجموعة الثامنة أتورفاستاتين 40 مجم / كجم لمدة 5 أيام ، واليوم الأخير إندوميثاسين. تم جمع عينات الدم وتحليلها لتقييم مستويات أكسيد النيتريك ومالونالديهيد. تم إجراء تحليل مقطعي ونسجي على مجموعات الفئران المكشوفة لتوضيح التأثيرات المعديّة. تم تحليل جميع النتائج بواسطة Two-Way ANOVA. وعرضت البيانات على أنها متوسطة $\pm SE$. عندما كانت النتيجة مهمة بعد الاختبار المخصص تم إختبار بونفيروني.

النتائج: أظهرت هذه الدراسة أن التقرح الناجم عن الإندوميثاسين مع زيادة مالونالديهيد ، وانخفاض أكسيد النيتريك ، وتعزيز حركة المعدة. على النقيض من ذلك ، قلل سيمفاستاتين وأتورفاستاتين من قرحة الإندوميثاسين اعتمادا على الجرعة عن طريق تعزيز مستويات أكسيد النيتريك ، وتقليل مالونالديهيد ، وتثبيط حركة المعدة.

الاستنتاج: سيمفاستاتين وأتورفاستاتين لهما تأثير معدي كبير ضد تقرح المعدة الناجم عن الإندوميثاسين. يمنع بشكل كبير مالونالديهيد بينما ينص على عدم تكوينه.