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

The Effect of Trimetazidine on Indomethacin-Induced Gastric Ulcer and some Parameters of Liver and Kidney in Rats

A thesis

Submitted to the Council of the

College of Pharmacy/ University of Mosul

As a Partial Fulfillment of the Requirements for the Master Degree in Pharmacy

By

Momenah Mohammed Yahya Rahawi

(B.Sc. Pharmacy 2018)

Supervised by

Professor

Dr. Zeina A. Mnium A. Majeed Thanon

Ph.D. in Pharmacology

1446 A.H. 2024 A.D

Summary

Introduction: Indomethacin's (INDO) usage in arthritis has been restricted owing to its wide range of side effects, which include gastrointestinal, renal, hepatic, cardiovascular, and nervous system toxicity. Gastric ulcers and melena are two of the changes that Indo causes in rats' stomachs. Although the specific mechanism of Indo-induced gastric ulcer is uncertain, inhibition of prostaglandin synthesis, increased gastric acid production, impaired mucosal defense mechanism, and reduced blood flow to gastric mucosa are thought to be involved. Trimetazidine (TMZ) is a medication primarily used to treat angina and myocardial ischemia by shifting the metabolism of heart cells from fatty acid oxidation to glucose oxidation, which may help improve energy efficiency and oxygen utilization in the heart during periods of ischemia.

The goal of this study is to investigate the effects of Indo on stomach, some renal function tests (creatinine and urea), some hepatic function tests (ALT, AST, and albumin), the macroscopical examination of gastric lining and the histological picture of the stomach. In addition, the study aims to investigate the prophylactic and the treatment roles of TMZ in mitigating the negative effects of indomethacin on these parameters in comparison to the control.

Method: A total of eighty Albino Wistar rats (ten-week-old, 200-300 g average body weight) attained from the animal house at the College of Veterinary, University of Tikrit (Iraq) had been used in this experiment. Fifty rats had been used for the main study and the remaining thirty rats for the pilot study which where subdivided into three groups, all were indomethacin treated groups of different doses (low dose indomethacin 25 mg/kg, moderate dose indomethacin 30 mg/kg, and high dose indomethacin 35 mg/kg) In order to choose which dose of indomethacin to be used in the main study after macroscopic and microscopic examinations. While the 50 rats that had been used for the main study, had been further subdivided into prophylaxis and treatment groups, each containing 25 rats, which were further subdivided into 5 groups, five rats each.

Each rat of the prophylactic group was pretreated orally with either 17.5 mg/kg, 35 mg/kg, 52.5 mg/kg of TMZ or placebo for 7 days, and on day 8 of the experiment, the rats were given a single dose of 30 mg/kg orally of indomethacin and each rat of the treatment group was given a single dose of 30 mg/kg orally of Indo at 1st day of the experiment and then treated orally with either 17.5 mg/kg, 35 mg/kg, 52.5 mg/kg of TMZ or placebo for the 7 days after. Serum urea, creatinine, ALT, AST, and albumin levels were measured. Stomachs were excised from the rats' bodies, opened along the greater curvature rinsed with saline, extended on a white corkboard and examined macroscopically and then the stomach tissues were processed to create microscopic slides for microscopical examination.

Results: Indomethacin caused multiple ulceration in the gastric mucosa, significant elevations in serum urea, creatinine, ALT, and AST levels, and significant reduction of serum albumin level. The treatment with TMZ significantly heal the gastric ulcers, improves the performance and survival rate of the rats that had been suffering from Indo-induced gastric ulcers, while TMZ did not show any protection against indomethacin-induced gastric ulcer when it’s not given at the same time of administration of Indomethacin. TMZ showed both renoprtective and hepatoprotective effects as it was significantly reduced serum urea, creatinine. ALT, and AST levels and significantly increased serum albumin levels.

Conclusion: The present study indicates that the NSAID indomethacin can induce substantial gastric ulcers, which may be linked to a direct harmful effect on the histological architecture of the gastric linings which can be treated by administration of TMZ.

جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل
كلية الصيدلة

تأثير عقار ترايميتازيدين على قرحة المعدة المُحدَثة بالاندوميثاسين وبعض معايير الكبد والكلى في الجرذان

رسالة مقدمة الى مجلس
كلية الصيدلة/ جامعة الموصل
كجزء من متطلبات الحصول على شهادة الماجستير في الصيدلة

من قبل الطالبة

مؤمنة محمد يحيى رحاوي

(بكالوريوس صيدلة 2018)

بإشراف

أ.د. زينة عبد المنعم عبد المجيد ذنون

دكتوراه في الادوية

١٤٤٦هـ ٢٠٢٤م

الخلاصة:

لقد تم تقييد استخدام الاندوميثاسين في علاج التهاب المفاصل وذلك بسبب اعراضه الجانبية التي تؤثر على الجهاز الهضمي والكلية والكبد والجهاز الدوري والعصبي. قرحة المعدة والنزيف من المخرج (الملينا) هما من اشهر الاعراض التي يسببها الاندوميثاسين في معدة الجرذان. على الرغم من عدم التأكد من الميكانيكية المحددة التي يقوم بها الاندوميثاسين بعمل قرحة المعدة لكن هناك بعض الميكانيكيات المفترضة كخفض انتاج البروستاكلاندين وزيادة انتاج حمض المعدة ويثبط من الاجهزة الدفاعية للمعدة كالمخاط ويقلل من تزويد الدم الى البطانة المخاطية للمعدة.

الهدف من التجربة هو لمعرفة تأثير الاندوميثاسين على المعدة وبعض وظائف الكلية (الكرياتينين واليوريا) وبعض وظائف الكبد (الالبومين وانزيم ناقلة امين الاسبارتات وانزيم ناقلة الالانين) وايضا لمعرفة تأثيره على غشاء المعدة الداخلي عن طريق فحصه بالعين المجردة وتحت المجهر. ولمعرفة التأثير الوقائي والعلاجي لدواء الترامیتازیدین في تخفيف التأثيرات السلبية لعقار الاندوميثاسين وذلك عن طريق مقارنته مع مجموعة الكنترول (الطبيعي).

يتم معالجة كل جرذ من مجموعة الوقاية بثلاث جرع من دواء الترامیتازیدین (جرعة قليلة 17.5mg/kg ,جرعة متوسطة 35mg/kg, وجرعة عالية 52.5mg/kg) لمدة 7 ايام ثلاث مرات في اليوم, ثم في اليوم الثامن يتم تجريعهم بعقار الاندوميثاسين فمويا وعلى معدة فارغة. اما مجموعة العلاج فيتم احداث قرحة المعدة من اول يوم من التجربة بواسطة عقار الاندوميثاسين فمويا وعلى معدة فارغة ثم بعد ذلك يتم علاجهم بدواء الترامیتازدین لمدة 7 ايام ثلاث مرات في اليوم (جرعة قليلة,جرعة متوسطة, وجرعة عالية). وبواسطة الجهاز الذكي الاوتوماتيك (سمارت-120 الالماني) قد تم فحص عينات الدم لجرذان كافة المجاميع. ومن ثم استئصال معدة الجرذان وفتحها بواسطة الاجهزة الخاصة بذلك وتثبيتها على لوح ابيض من اجل فحصها بالعين المجردة ثم تحت المجهر.

واظهرت النتائج ان الاندوميثاسين سبب قرحات متعددة في بطانة المعدة للجرذان, وزيادة نسبة اليوريا والكرياتينين وALT و AST ونقصان نسبة الالبومين في الدم. اما نتائج الترايميتازيدين اظهرت تأثيرات ايجابية حيث عالج قرحة المعدة التي سببها الاندوميثاسين وقلل نسبة الوفيات للجرذان وزاد حيويتهم, وقلل نسبة اليوريا والكرياتينين وALT و AST وزاد من نسبة الالبومين في الدم وهذا يشير الى دور الترامیتازیدین في حماية الكلية والكبد من التأثير المؤذي للاندوميثاسين. ولكن الترايميتازيدين قد فشل في وقاية المعدة من التقرح بواسطة الاندوميثاسين وربما يعود ذلك ان الترايميتازيدين لم يتم اعطاءه أنيا وفي نفس الوقت مع الاندوميثاسين.

تشير الدراسة الحالية إلى أن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الإندوميثاسين يمكن أن تسبب تقرحات معدية كبيرة، والتي قد تكون مرتبطة بتأثير مؤذي مباشر على البنية النسيجية لبطانات المعدة

بالإضـــافة إلى تقليل تدفق الدم إلى الغشـــاء المخاطي في المعدة، والذي يمكن علاجه عن طريق إعطاء تريميتازيدين. علاوة على ذلك، فإن المعالجة المســـبقة أو اللاحقة باســـتخدام تريميتازيدين يمكن أن تمنع التسمم الكلوي الناجم عن الإندوميثاسين والسمية الكبدية عن طريق الحفاظ على الأنسجة الطبيعية وعلم وظائف الأعضاء في الكلى والكبد.

في النهاية، توصـــي هذه الدراســـة بأن العلاج بالجرع المثالية من تريميتازيدين يمكن أن يكون له تأثير مفيد في زيادة الأداء والفعالية وعلاج المعدة من القرحة المسببة بواسطة الادوية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAID).