

تأثیر داروی کوتريموکسازول بر فاکتورهای بیوشیمیائی خون در موش صحرائی نربالغ

مختار مختاری¹, سپهر صالحی², داود مقدم نیا³

1- دانشیار، گروه فیزیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

2- مری، گروه باکتریولوژی، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

3- کارشناس ارشد علوم جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

یافته / دوره یازدهم / شماره 2 / تابستان 88 / مسلسل 40

چکیده

دریافت مقاله: 87/9/13. پذیرش مقاله: 88/3/12

Ø مقدمه: تری متواپریوم یک تری متوكسی بنزیل پیریمیدین محسوب می‌گردد که مکانیسم اثر آن مهار مسیر آنزیمی سنتز تتراهیدروفولات است. سولفامتوکسازول یک داروی آنتی باکتریال از خانواده سولفونامیدها است این دارو از سنتز دی‌هیدرو‌فولیک اسید جلوگیری می‌کند. تری متواپریوم که همراه با سولفونامید مصرف می‌گردد منجر به افزایش قابل ملاحظه‌ای در اثر ضد باکتریایی دارو می‌شود. در این تحقیق اثر مقادیر مختلف داروی کوتريموکسازول بر فاکتورهای بیوشیمیائی خون در موش صحرائی نربالغ مورد بررسی قرار گرفت.

Ø مواد و روش‌ها: حیوانات مورد استفاده در آزمایش 50 سر موش صحرائی نربالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی 250 ± 25 گرم بود که بطور تصادفی به 5 گروه ده تایی تقسیم شدند: گروه کنترل، گروه شاهد (دربافت کننده حلال دارو) از سنتز دی‌هیدرو‌فولیک اسید جلوگیری می‌کند. تری متواپریوم که همراه با سولفونامید مصرف می‌گردد منجر به افزایش قابل ملاحظه‌ای در اثر ضد باکتریایی دارو می‌شود. در این تحقیق اثر مقادیر مختلف داروی کوتريموکسازول بر فاکتورهای بیوشیمیائی خون در موش صحرائی نربالغ مورد بررسی قرار گرفت.

مقدمه

هیدروفولیک اسید یعنی شکل فعال اسید فولیک را مهار می کند. جزء تری متواضع موجود در داروی کوتريموکسازول نیز مسیر آنزیمی سنتر تتراهید رو فولات را مهار می کند (4). داروی کوتريموکسازول دارای عوارض جانبی زیادی نیز می باشد. عوارض جلدی و معده ای - روده ای آن شایعتر است این عوارض مربوط به بخش سولفانامیدی دارو است (6 و 5). جزء تری متواضع دارو ترشح توبولی کراتینین را مهار می کند و ممکن است با کراتینین سرم تداخل عمل نشان دهد و منجر به افزایش خفیفی در سطح سرمی آن شود (7 و 9 و 10). در معرض طولانی مدت قرار گرفتن با داروی کوتريموکسازول ایجاد لکومیا می کند (11) و درمان با آن ممکن است باعث ایجاد ترومبوسیتوپنیا گردد (12). علاوه بر این داروی کوتريموکسازول باعث القاء راش و تب نیز می گردد (13). با توجه به اینکه تغییرات احتمالی در فاکتورهای بیوشیمیائی خون بدنبال مصرف داروی کوتريموکسازول می تواند زمینه ساز اختلالات بیوشیمیائی و متابولیکی گردد و با توجه به اینکه تا کنون عوارض این دارو بر روی فاکتورهای بیوشیمیائی خون به طور کامل مطالعه نشده است در این تحقیق تأثیر مقادیر مختلف داروی کوتريموکسازول بر روی فاکتورهای بیوشیمیائی خون در موش صحرائی نر مورد بررسی قرار گرفت تا نتایج حاصله در زمینه مصرف بهینه این دارو مورد استفاده قرار گیرد و در موارد خاص احتیاط لازم بعمل آورد و از زیان های احتمالی ایجاد شده توسط این دارو جلوگیری نمود.

مواد و روش ها

در این تحقیق حیوانات مورد استفاده 50 سر موش صحرائی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی 250 ± 10 گرم و سن 3-2/5 ماه بود که از مرکز پرورش حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون تهیه و در شرایط استاندارد در قفس

امروزه برای درمان بیماریهای مختلف از داروها و ترکیبات شیمیایی متعددی استفاده می شود. تحقیقات زیادی در مورد این داروها صورت گرفته و اثرات جانبی و مفید آنها نیز تا حدودی مشخص شده است. داروی کوتريموکسازول که به دسته دارویی آنتی بیوتیک ها تعلق دارد از ترکیب تری متواضع با سولفو متوكسازول به نسبت 1 به 5 تشکیل شده و در درمان عفونتهای باکتریایی به کار می رود. جزء سولفامتوکسازول موجود در آن که یک داروی آنتی باکتریال از خانواده سولفا نامید هاست در درمان مalaria همراه با پیریتماتین و سولفاتی کینون به کار می رود. از داروی کوتريموکسازول در درمان عفونتهای باکتریایی از جمله عفونتهای ادراری و عفونتهای ایجاد شده توسط مalarیای ویواکس و فالسی پاروم، همچنین ورم گوش میانی، تب حصبه، عفونتهای ناشی از آترومونا س هیدروفیلا، برونشیت مزمун (1)، سفلیس، جلوگیری از ایجاد آنسفالیت توکسپولاسما در بیماران مبتلا به ایدز و ایجاد عفونت در بیماران پیوندی استفاده می شود (2).

ترکیب داروی تری متواضع - سولفامتوکسازول به صورت قرص های معمولی حاوی تری متواضع 80 میلی گرم و سولفامتوکسازول 400 میلی گرم و قرص های قوی تر شامل تری متواضع 160 میلی گرم و سولفامتوکسازول 800 میلی گرم در دسترس است. داروی کوتريموکسازول از مجاری گوارش به خوبی جذب می شود و به طور گستردگی در داخل بافتها و مایعات بدن انتشار می یابد. جزء تری متواضع دارو خیلی سریعتر از سولفامتوکسازول جذب شده و به طور وسیع تری در سرتاسر بدن انتشار می یابد (3). مکانیسم عمل داروی کوتريموکسازول به این صورت است که سنتر ترا

گروه E : دریافت کننده داروی کوتريموکسازول به میزان 120mg/kg

کلیه حیوانات تا زمان خونگیری در شرایط آزمایشگاهی ثابت نگهداری شدند. 24 ساعت بعد از آخرین وعده خوراندن دارو حیوانات تحت تاثیر بیوهشی خفیف با اترقرار گرفتند و نمونه های خونی تهیه شده از قلب در هر مورد به مدت 15 دقیقه با دور 3000 سانتریفیوژ شد تا سرم از لخته جدا شود. بعد از جداسازی سرم خون از لخته به وسیله سمپلر نمونه ها تا زمان سنجش فاکتورهای بیوشیمیایی در دمای 20- درجه سانتیگراد منجمد و نگهداری شدند.

فاکتورهای بیوشیمیایی سرم با استفاده از دستگاه Clinic II کمک کامپیوتر اندازه گیری شد. فاکتورهای بیوشیمیایی بررسی شده شامل: گلوکز خون (FBS)، کلسترول، اسید یوریک، کراتینین، ازت اوره خون، تری گلیسیرید بودند. نتایج حاصله به صورت مقایسه میانگین بین گروههای تجربی و کنترل با استفاده از روش‌های آماری ANOVA به صورت یکطرفه و مقایسه گروههای تجربی، کنترل و شاهد با تست تکمیلی T-test و Tukey مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. نمودارها نیز با استفاده SPSS از برنامه Excel رسم شد. در این مطالعه سطح معنی دار $P<0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

مطالعات آماری و مقایسه میانگین غلظت سرمی گلوکز، کلسترول، اسید یوریک، ازت اوره خون و تری گلیسیرید خون به دنبال دریافت داروی کوتريموکسازول بین گروههای تجربی، کنترل و شاهد انجام گرفت. نتایج به همراه محاسبات آماری در قالب نمودار آورده شده است.

نتایج بدست آمده از مقایسه میانگین غلظت گلوکز خون بین گروههای مختلف دریافت کننده داروی کوتريموکسازول

های جداگانه نگهداری شدند. محل نگهداری حیوانات، مرکز پرورش حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون بود. در هر قفس 10 سر حیوان قرار داده شد آب مورد استفاده از آب لوله کشی شهری تأمین شد. غذای حیوانات غذای فشرده مخصوص بود که از شرکت خوراک دام و طیور پارس تهیه گردید. شرایط نگهداری حیوانات نیز استاندارد و ثابت و در دمای $20^{\circ}\pm 2$ بصورت 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی بود. حیوانات روزانه مورد بررسی قرار گرفته و حیوانات بیمار یا از بین رفته نیز جایگزین می شدند. علاوه بر این آب و غذا بدون محدودیت در اختیار حیوانات قرار داده شد. زمان انجام آزمایش هر روز صبح بین ساعت 8-9 بود.

ابتدا 50 سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد wistar در گروه 10 تایی با اختلاف وزنی کمتر از 5% (درصد) و با در نظر گرفتن تلفات احتمالی قرار داده شدند. مقداری مصرفی کوتريموکسازول با استفاده از پژوهش‌های رایانه‌ای با مقدار 14 و 30 و 60 mg/kg انتخاب گردید که طی یک دوره 14 روزه به حیوانات خورانده شد.

گروه بندی حیوانات و روش تجویز دارو در این تحقیق حیوانات به پنج گروه به شرح زیر تقسیم شدند:

گروه A: گروه کنترل، حیوانات در زمان آزمایش هیچ ماده ای دریافت نکردند.

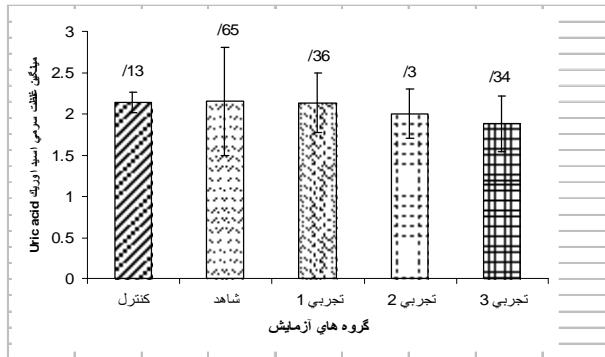
گروه B: گروه شاهد به میزان 0/2 میلی لیتر حلal پروپیلن گلیکول به مدت 14 روز به صورت خوراکی (دهانی) دریافت کردند.

گروه C: دریافت کننده داروی کوتريموکسازول به میزان 30 mg/kg

گروه D: دریافت کننده داروی کوتريموکسازول به میزان 60 mg/kg

مقادیر نشان دهنده میانگین \pm خطای معیار می باشد.

مقایسه میانگین غلظت اسید اوریک سرم بین گروههای مختلف دریافت کننده داروی کوتريموکسازول با گروه کنترل و شاهد نشان می دهد میانگین غلظت اسیداوریک سرم در هیچ کدام از گروههای دریافت کننده دارو نسبت به گروه کنترل و شاهد دارای اختلاف معنی دارد ر سطح $P<0.05$ نمی باشد (نمودار 3).



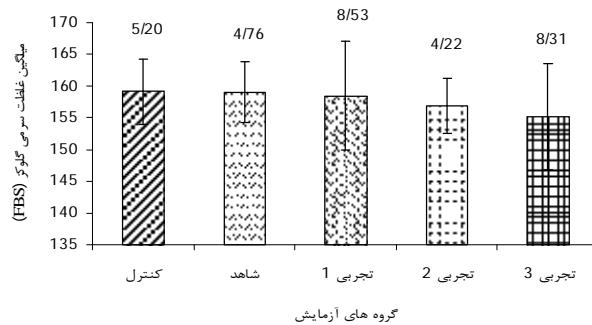
نمودار 3: مقایسه میانگین غلظت سرمی اسید اوریک خون به دنبال دریافت مقادیر مختلف داروی کوتريموکسازول با گروه کنترل و شاهد.. مقادیر نشان دهنده میانگین \pm خطای معیار می باشد..

بررسی نتایج بدست آمده از مقایسه میانگین غلظت کراتینین سرم بین گروههای کنترل و شاهد دریافت کننده داروی کوتريموکسازول با گروههای کنترل و شاهد نشان می دهد غلظت کراتینین سرم در گروههای دریافت کننده مقدار متوسط داروی (60mg/kg) و مقدار حداقل (120mg/kg) داروی کوتريموکسازول نسبت به گروه کنترل و شاهد افزایش معنی داری در سطح $P<0.05$ نشان می دهد (نمودار 4).

علامت * نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروههای تجربی، کنترل و شاهد است ($P<0.05$).

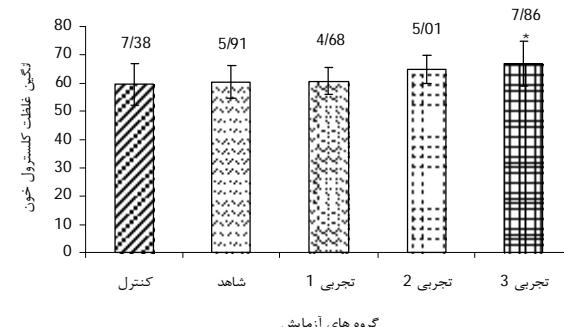
همچنین نتایج بدست آمده از مقایسه میانگین غلظت از اوره خون بین گروههای تجربی دریافت کننده داروی کوتريموکسازول با گروه کنترل و شاهد نشان می دهد

با گروه کنترل و شاهد اختلاف معنی داری در سطح $P<0.05$ نشان نداد (نمودار 1).



نمودار شماره 1- مقایسه میانگین غلظت سرمی گلوکز خون به دنبال دریافت مقادیر مختلف داروی کوتريموکسازول با گروه کنترل و شاهد.. مقادیر نشان دهنده میانگین \pm خطای معیار می باشد.

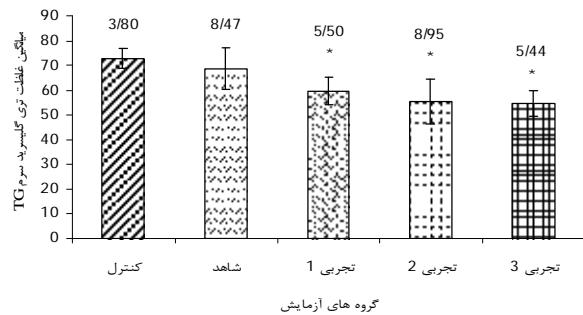
بررسی نتایج بدست آمده از مقایسه میانگین غلظت کلسترول سرم بین گروههای مختلف دریافت کننده داروی کوتريموکسازول با گروه کنترل و شاهد نشان می دهد میانگین غلظت کلسترول سرم تنها در گروه دریافت کننده مقدار حداقل داروی کوتريموکسازول (120mg/kg) نسبت به گروه کنترل و شاهد دارای افزایش معنی داری در سطح $P<0.05$ است (نمودار 2).



علامت * نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروههای تجربی، کنترل و شاهد است.

نمودار 2: مقایسه میانگین غلظت سرمی کلسترول به دنبال دریافت مقادیر مختلف داروی کوتريموکسازول با گروه کنترل و شاهد.

ميانگين غلظت ترى گليسيريد سرم در تمام گروههای دریافت کننده دارو نسبت به گروه کنترل و شاهد کاهش معنی داری در سطح $P<0.05$ نشان می دهد و این اثرات وابسته به مقدار است (نمودار 6).

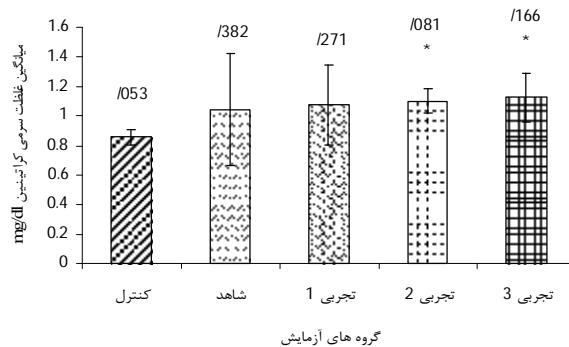


علامت * نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروههای تجربی، کنترل و شاهد است
نمودار 6: مقایسه میانگین غلظت سرمی ترى گليسيرید خون به دنبال دریافت مقادیر مختلف داروی کوتريموکسازول با گروه کنترل و شاهد. مقادیر نشان دهنده میانگین \pm خطای معیار است.

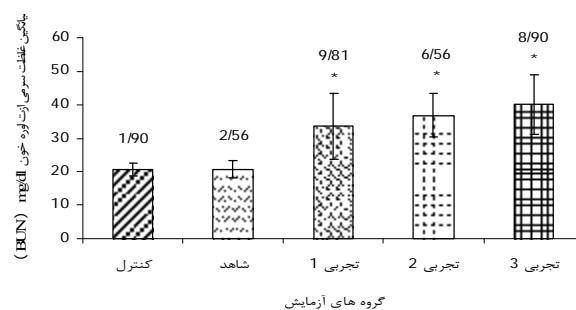
بحث و نتیجه گیری

با توجه به نمودار 1 اختلاف معنی داری در غلظت گلوکز خون بین گروههای تجربی دریافت کننده دارو، گروه کنترل و گروه شاهد در سطح $P<0.05$ مشاهده نگردید.
مطالعات نشان می دهد ترکیب دارویی کوتريموکسازول، MHC class I هیپوگلیسمی گسترده را در نوزادانی با کمبود I القاء می کند (14). همچنین مشخص گردیده است Hyperinsulinemic Hypoglycemia با ترکیب دارویی TMP-SMX ارتباط دارد که این حالت در مقادیر مصرفی بالای دارو در بیمارانی که دارای نقص های کلیوی هستند مشاهده می گردد. مکانیزم هیپوگلیسمی ایجاد شده توسط TMP-SMX احتمالاً به دلیل شبیه بودن ساختار این دارو با سولفونیل اوره ها می باشد (15 و 16). بررسی ها نشان می دهد ترکیب دارویی TMP-SMX ترشح انسولین را افزایش می دهد که این تئوری با افزایش سطوح C-Peptide و

ميانگين غلظت ازت اوره خون (BUN) در تمام گروههای دریافت کننده دارو نسبت به گروه کنترل و شاهد افزایش معنی داری در سطح $P<0.05$ نشان می دهد و این افزایش وابسته به مقدار است (نمودار 5).



نمودار 4: مقایسه میانگین غلظت سرمی کراتینین سرم به دنبال دریافت مقادیر مختلف داروی کوتريموکسازول با گروه کنترل و شاهد. مقادیر نشان دهنده میانگین \pm خطای معیار است.



علامت * نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروههای تجربی، کنترل و شاهد است ($P<0.05$).

نمودار 5: مقایسه میانگین غلظت ازت اوره خون به دنبال دریافت مقادیر مختلف داروی کوتريموکسازول با گروه کنترل و شاهد. مقادیر نشان دهنده میانگین \pm خطای معیار است.

ميانگين غلظت ترى گليسيريد سرم در گروههای مختلف دریافت کننده دارو با گروه کنترل و شاهد نشان می دهد

کوتريموکسازول در مقدار حداکثر (120mg/kg) از طریق کاهش فعالیت آنزیم HMG COA رودکتاز در کبد و روده و افزایش سنتز کلسترون کبدی باعث افزایش میزان آزاد سازی کلسترون در خون می گردد. مطالعه‌ی انجام شده توسط Choen و همکاران در سال 1981 نشان می دهد داروی کوتريموکسازول دارای عملکرد ضد تیروئیدی و خواص گواتروژنیک در جوندگان و سگها می باشد (23و24). به نظر می رسد داروی کوتريموکسازول از طریق کاهش میزان هورمونهای تیروئیدی از جمله T3 و T4 باعث افزایش غلظت کلسترون سرم در مقدار حد اکثر دارو می گرد. هیچگونه تغییری در میانگین غلظت اسید اوریک پلاسمما در گروههای دریافت کننده داروی کوتريموکسازول نسبت به گروه کنترل و شاهد مشاهده نگردید (نمودار 3). Chertow و همکاران در سال 1998 ارتباط بین تزریق مقادیر بالای ترکیب دارویی TMP-SMX با Hypouricemia را مورد بررسی قرار دادند. این مطالعه بر روی 45 بیمار بستری شده مبتلا به بیماری ایدز بودند یا نبودند) انجام شد نتایج تغییرات جالبی را در غلظت اسیدیوریک نشان داد. تزریق ترکیب دارویی TMP-SMX در افراد مسن تر با میانگین سنی 8/44 باعث کاهش 12% در غلظت اسید اوریک پلاسمما گردید و مشخص شد این تاثیر با سن، جنسیت، نژاد، وضعیت آنتی بادیهای HIV، عملکرد کلیوی، سدیم سرم و استفاده از دیورتیک ها و گلوكوكور تیکوئیدها ارتباط دارد (25). به نظر می رسد به دلیل کوتاه بودن دوره آزمایش و پائین بودن مقدار مصرفی، دارو نتوانسته است اثر خود را بر روی کاهش اسید یوریک پلاسما اعمال کند و بنابر این تغییری در غلظت آن ایجاد نشده است. با توجه به نمودار 4، میانگین غلظت کراتینین سرم تنها در گروههای دریافت کننده مقادیر

انسولین در برخی از بیماران حمایت می گردد (17و18). تأثیر کوتريموکسازول بر کاهش قند خون مشابه عمل سولفونیل TMP-SMX از طریق افزایش رهاسازی انسولین باعث کاهش غلظت قند خون می گردد (15). مطالعات انجام شده توسط سایر محققان نشان می دهد ترکیب دارویی TMP-SMX با مقادیر بالا اثرات سولفونیل اوره ها را تقویت و تقلید کرده و باعث افزایش خروجی انسولین و به ندرت هیپوگلیسمی می گردد (19و20). به نظر می رسد در این پژوهش به دلیل کوتاه بودن دوره آزمایش و پائین بودن مقدار دارو کوتريموکسازول نتوانسته است اثر خود را بر روی کاهش قند خون اعمال کند. میانگین غلظت کلسترون خون تنها در گروه دریافت کننده مقدار حداکثر داروی کوتريموکسازول (120mg/kg) نسبت به گروه کنترل و شاهد دارای افزایش معنی دار در سطح P<0.05 است (نمودار 2). مطالعات pugalendi و همکاران در سال 1992 نشان داد داروی کوتريموکسازول فعالیت آنزیم HMG CoA رودکتاز (آنزیم موثر در سنتز کلسترون) را در کبد و روده کوچک در موهای صحرائی آلبینو کاهش داده و همچنین این دارو باعث کاهش تبدیل استات به کلسترون در روده کوچک در این حیوانات می شود (22). درمان موهای نر آلبینو با داروی کوتريموکسازول، سطوح HDL کلسترون (Plasma high density lipoprotein) و فعالیت Lecithin cholesterol acyl transferase (LCAT) را افزایش و سطوح کلسترون (LDL) و سطوح vLDL+s4 را کاهش می دهد بدون اینکه تغییری در سطوح کلسترون آئورتی و توتال خون دیده شود (22). به نظر می رسد کاهش در دفع اسیدهای صفراؤی و استرولهای طبیعی و توزیع نرمال روده ای آن ممکن است در هموستازی کلسترون خون دخالت داشته باشد. احتمالا داروی

به گروه کنترل و شاهد افزایش معنی داری را نشان می دهد (نمودار 5).

مطالعات سایر محققان نشان می دهد ترکیب دارویی TMP-SMX باعث ایجاد نقصهای حاد کلیوی و نفروتوکسی می گردد(28). همانطور که قبل اشاره شد در نقایص کلیوی هنگامیکه فراورده های حاصل از متابولیسم پروتئینی در خون تجمع می یابد سندرومی موسوم به اورمی ایجاد می گردد و تولید گویچه های سرم کاهش می یابد از علائم بارز این سندروم آنمی اوره ای مزمن است. در این سندروم غلظت نیتروژن اوره ای خون (BUN) و کراتینین خون بالا بوده و افزایش غلظت این مواد در خون به عنوان نشانه ای از وحامت اورمی مورد توجه قرار می گیرد (29). همچنین مشخص شده است کوتريموکسازول باعث ایجاد پانکراتیت و هپاتیت می گردد (30). علاوه بر این افزایش اوره خون ممکن است بر اثر کاهش میزان آب نوشی حیوانات بدنبال بدحالی ایجاد شده توسط دارو باشد. با توجه به نمودار 6، میانگین غلظت تری گلیسیرید خون در تمام گروههای دریافت کننده داروی کوتريموکسازول نسبت به گروه کنترل و شاهد کاهش معنی داری را نشان می دهد. احتمال دارد داروی کوتريموکسازول از طریق افزایش فعالیت آنزیمهای کبدی مثل گاماگلوتامیل ترانسفراز و آنزیمهای آلانین آمینو ترانسفراز باعث کاهش در سطوح تری گلیسیریدهای خون می گردد (30). همچنین بررسی های بافتی کبد بدنبال تجویز دارو نشان می دهد داروی کوتريموکسازول باعث ایجاد مسمومیت کبدی و افزایش فعالیت آنزیم های کبدی می شود و این طریق میزان تری گلیسیرید سرم را کاهش می دهد(30).

با توجه به نتایج حاصله احتمالاً کوتريموکسازول در دراز مدت و در مقادیر بالا باعث افزایش میزان کراتینین خون، ازت اوره خون، کلسیرون و کاهش تری گلیسیرید خون می گردد.

متوسط و حداقل دارو یعنی (120mg/kg) و (60mg/kg)، نسبت به گروه کنترل و شاهد افزایش معنی داری را نشان می دهد. مطالعات سایر محققان نشان داد داروی کوتريموکسازول باعث افزایش 17/6 درصد در میانگین کراتینین پلاسما و کاهش معنی دار 26 درصد در میانگین کلیرانس کراتینین می گردد. بعلاوه میزان فیلتراسیون گلومرولی تغییر معنی داری نشان نمی دهد(26). این مسئله نشان می دهد تغییرات ایجاد شده در کلیرانس و غلظت کراتینین مربوط به کاهش فیلتراسیون گلومرولی کلیه نیست. در مطالعه ای دیگر مشخص شد ترکیب دارویی TMP-SMX باعث ایجاد نقصهای حاد کلیوی می گردد(28). مطالعات نشان می دهد در نقایص کلیوی هنگامی که فراورده های تجزیه متابولیسم پروتئینی در خون تجمع می یابند سندرومی موسوم به او رمی ایجاد می گردد در جریان اورمی غلظت BUN و کراتینین خون بالا بوده که به عنوان نشانه ای از وحامت اورمی مورد توجه قرار می گیرد(27). Izzettin و همکاران در سال 1994 نشان دادند اگر موشهای صحرائی روزانه با مقدار 100 mg/kg جنتامایسین و قرصهای ترکیبی (TMP 30 mg/kg و SMX) 150mg/kg به مدت 14 روز تیمار شوند جنتامایسین به تنهایی باعث افزایش معنی دار در سطوح کراتینین می گردد. در صورتیکه به بدنبال مصرف جنتامایسین، داروی کوتريموکسازول استفاده گردد سطوح کراتینین به میزان 30% کاهش می یابد (27). احتمالاً جزء TMP می تواند ترشح کراتینین کلیوی را مهار کند و منجر به افزایش سطوح کراتینین سرم گردد. به نظر می رسد داروی کوتريموکسازول از طریق مهار ترشح کراتینین کلیوی (بدون اینکه تغییری در فیلتراسیون گلومرولی کلیه ها ایجاد کند) باعث افزایش کراتینین سرم می گردد (8). میانگین غلظت ازت اوره خون در تمام گروههای دریافت کننده داروی کوتريموکسازول نسبت

این تحقیق با مساعدت معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون انجام شده است که بدین وسیله از ایشان تشکر و سپاسگزاری می‌گردد

بنا بر این درصرف بهینه آن باید احتیاط لازم را انجام داد، هرچند مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

تشکر و قدردانی

References

1. Renmarker KA. Comparative trial of cotrimoxazole and doxy cycline of acute exacerbations of chronic bronchitis..Scand J Impact. 1976; 8: 75-78
2. Cassa A, Del Bono V. Cotrimoxazole therapy of thoxaplasma gonatii encephalitis in AIDS patients. Eur J clin Microbiol Infect, 1992; 1 (2) : 125-130
3. Schwatz DE, Rieder J. Pharmacokinetics of sultamethoxazole plus trimethoprim in man and their distribution in the rat. J chemotherapy, 1970; 15: 337-355
4. Septan V. Cotrimoxazole. Eur j Gastro Hepatol, 1997; 9: 1001-1024
5. First JM, Clinical experience with adverse reaction to trimethoprim-sulfamethoxazole. J Infect Dis, 1973; 128: 5607-5611
6. Lawson D, Jick H. Adverse reactions to trimethoprim- sulfamethoxazole (cotrimoxazole) in hospitalized medical patients. Am J Med Sci, 1978; 275: 53-57
7. Duchame M, Smythe M, Stroths G. Drug-induced alterations in serum creatinine concentrations. Ann pharmacother. 1993; 27: 622-633
8. Floris Moor MA, Amodio Groton M, catalan MT. Adverse reactions to trimethoprim- sulfamethoxazole in AIDS. Ann Pharmacother. 2003; 37(12): 1810- 1813
9. Bye A. Drug interference withe creatinine assay. Clin chem, 1976; 22: 283-284
10. Shouval D, Ligumsky M, Ben-Ishay D. Effect of co-trimoxazole on normal creatinine clearance. Lancet, 1976; 1: 244- 245
11. Orkide HY, Yavuz L. Acute lymphoblastic association with long term exposure to Trimethoprim – sulfamethoxazole. Indian Pediatrics, 2007; 44(17): 311-312
12. Yamereudoewony W, Fonocht BJ, Weixelam JN. Sever thrombocytopenia possibly associated with TMP/ SMX therapy. Ann Pharmacother, 2002; 36(!): 78-82
13. Malnick SD, Atali M, Israel E, Abend Y, Geltner D. Trimethoprim– sulfamethoxazole induced rash, fever, abnormal liver function test, leukopenia and thrombocytopenia. Pharmacother, 1993: 1139-1140
14. Gonc EN, Turul T, Yordam N, Ersoy F. Trimethoprim– sulfamethoxazole induced prolonged hypoglycemia in an infant with MHC classII deficiency : diazoxide as treatment option. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003; 16(9): 1307-9
15. Ryan DW, Oyston J, Sulphonylureas and hypoglycemia. Br Med J Clin Res Ed 1998; 196: 1328
16. Strevel FL, Kuper A, Gold WL. Sever and protracted hypoglycemia associated with co-trimoxazole use: Lancet Infect Dis , 2006 ; 6(3) : 178-182
17. Arem R, Garher AJ, Field JB. sulfonamide- induced hypoglycemia in chronic renal failure- Arch. Intern Med, 1983; 143: 827-829
18. frankel MC, Leslie BR, Sax FL, Soava R. Trimethoprim- sulfamethoxazole related hypoglycemia in a patient with renal failure. NY State Med 1984; 1: 30-31

19. Johnson JF, Dobmeier ME, Symptomatic hypoglycemia secondary to a glipized/ trimethoprim-sulfamethoxazole drug interaction. DICP, 1990; 24: 250-251
20. Chan J, Cockram, Critchley J. Drug-induced disorders of glucose metabolism mechanisms and management. Drug sat 1996; 15: 135-157
21. Rutschman OT, Wick J, Micheli P, kondo oestreicher M, Guillermin sapher ML, Droz M. Cotrimoxazole administration: a rare cause of hypoglycemia in elderly persons. J schweiz Med wochenscher 1998; 128: 1171-1174
22. Pugalendi KV, Effect of cotrimoxazole (bactrim) on cholesterol metabolism Indian J Biochem Biophy S, 1996; 33(2): 141-144
23. Choen HN, Fyffe JA, Thomson JA, McIntyre, kennedy JS. Effects of trimethoprim and sulphonamide preparations on pituitary-thyroid axis of rodents. J Endocrinol, 1981; 91(2): 229-303
24. Fran LA, Hnilica, May ER, Davis JA. Effect of sulfamethoxazole. trimethoprim on thyroid function in dogs. Department of small animal clinical science, ANJ vet Res. 2005; 66(2): 256-259
25. Chertow GM, Seifer JL, Christiansen Cl, Oponnell WJ. Trimethoprim-
- sulfamethoxazole and hypouricemia. Clin Nephrol 1998; 49(3): 202
26. Kainer G, Rosenberg AR, Effect of cotrimoxazole on the glomerular filtration rate of healthy adults Chemotherapy. 1981; 27(4): 229-232
27. Izzattin FA, Aylo B. Nephrotoxicity of gentamicin and cotrimoxazole combination in rats. Gen pharmacol 1994; 25(16): 1185-1189
28. Jephson MA, Chiv MY, Woodle ES, Thistethwt JR, Haas M. Drug induced nephritis in renal allograft : histopathologic features and clinical course in six patients. Am J Kidney Dis , 1999; 34: 540-548
29. Boubaker K, Suder P, bally F, Regel G, Meuwly JY, Glauser MP, Telenti A. Change in renal function associated with indinavir. AIDS. 1998; 12(18): 249-254
30. Zaman F, Ye G, Abreo KD, Latif S, Zibari GB. Successful orthotopic liver transplantation after Trimethoprim-sulfamethoxazole associated fulminant liver failure : Clin Transplant, 2003; 17(5): 461-464