تاثیر داروی کوتریموکسازول بر فاکتورهای بیوشیمیائی خون در موش صحرائی نربالغ

مختار مختاری[1]، سپهرصالحی[2]، داود مقدم نیا[3]
1- دانشیار، گروه فیزیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون
2- مربی، 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 متوپریوم یک تری متوکسی بنزیل پیریمیدین محسوب می گردد که مکانیسم اثر آن مهار مسیر آنزیمی سنتز تتراهیدروفولات است. سولفامتوکسازول یک داروی آنتی باکتریال از خانواده سولفونامیدها است این دارو از سنتز دی هیدرو فولیک اسید جلوگیری می کند. تری متوپریوم که همراه با سولفونامید مصرف می گردد منجر به افزایش قابل ملاحظه ای در اثر ضد باکتریایی دارو می شود. در این تحقیق اثر مقادیر مختلف داروی کوتریموکسازول بر فاکتورهای بیوشیمیائی خون در موش صحرایی نربالغ مورد بررسی قرار گرفت.

Ø **مواد و روش ها:** حیوانات مورد استفاده در آزمایش 50 سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی 10± 250گرم بود که بطور تصادفی به 5 گروه ده تایی تقسیم شدند: گروه کنترل، گروه شاهد (دریافت کننده حلال دارو یعنی پروپیلن گلیکول) و گروههای تجربی که داروی کوتریمو کسازول با مقادیر **(mg/kg)** 120و60و30 بصورت دهانی دریافت کردند. از تمام گروهها در پایان روز چهاردهم نمونه های خونی تهیه شد و فاکتورهای مهم بیوشیمیایی خون مانند گلوکز، کلسترول، تری گلیسیرید، اسید یوریک، کراتینین و ازت اوره خون اندازه گیری شد. نتایج حاصله به صورت مقایسه میانگین بین گروههای تجربی و کنترل با استفاده از روشهای آماری مناسب مانند **ANOVA** و **Tukey** وبا استفاده از برنامه **SPSS** تجزیه و تحلیل شد.

Ø **یافته ها:** سطح سرمی کراتینین در گروههای دریافت کننده مقادیر **mg/kg** 120 و 60 دارو، افزایش معنی داری نسبت به گروه کنترل و شاهد نشان داد. همچنین سطح سرمی ازت اوره خون **(BUN)** در تمام گروههای دریافت کننده دارو نسبت به گروه کنترل و شاهد افزایش معنی دار نشان داد. سطح سرمی تری گلیسیرید خون در تمام گروههای دریافت کننده دارو نسبت به گروه کنترل و شاهد کاهش معنی دار نشان داد. کلسترول خون، تنها در گروه دریافت کننده مقدار **mg/kg** 120 دارو، نسبت به گروه کنترل و شاهد افزایش معنی دار نشان داد. اختلاف معنی داری در غلظت سرمی اسیدا وریک و گلوکز خون، بین گروههای تجربی، کنترل و شاهد مشاهده نشد.

Ø **بحث و نتیجه گیری** احتمالاً داروی کوتریموکسازول از طریق کاهش جذب کلسترول کبدی و کاهش میزان هورمونهای تیروئیدی باعث افزایش کلسترول سرم می گردد. همچنین کوتریموکسازول از طریق مهار ترشح کراتینین کلیوی باعث افزایش کراتینین سرم می گردد. احتمالا این دارو از طریق ایجاد نقایص حاد کلیوی سبب افزایش **BUN** می گردد و با افزایش فعالیت آنزیمهای کبدی غلظت سرمی تری گلیسیرید خون را کاهش می دهد.

Ø **واژه های کلیدی:** کوتریموکسازول، گلوکز، کلسترول، تری گلیسیرید، اسید اوریک، کراتینین، ازت اوره، موش صحرایی نر

آدرس مکاتبه: کازرون کیلومتر 5 جاده کازرون شیراز صندوق پستی 168-73135
پست الکترونیک: Mokhtar_mokhtary@yahoo.com

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-11-25]

مقدمه

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 کوتریموکسازول که به دسته دارویی آنتی بیوتیک ها تعلق دارد از ترکیب تری متوپریم با سولفو متوکسازول 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 مالاریا همراه با پیریمتامین و سولفاتی کینون به کار می رود. از داروی کوتریموکسازول در درمان عفونتهای باکتریایی از جمله عفونتهای ادراری و عفونتهای ایجاد شده توسط مالاریای ویواکس و فالسی پاروم، همچنین ورم گوش میانی، تب حصبه، عفونتهای ناشی از آئرومونا س هیدروفیلا، برونشیت مزمن (1)، سفلیس، جلوگیری ازایجاد آنسفالیت توکسوپلاسما در بیماران مبتلا به ایدز و ایجاد عفونت در بیماران پیوندی استفاده می شود (2).

ترکیب داروی تری متوپریم – سولفامتوکسازول به صورت قرص های معمولی حاوی تری متوپریم 80 میلی گرم و سولفامتوکسازول 400 میلی گرم و قرص های قوی تر شامل تری متوپریم 160 میلی گرم و سولفامتوکسازول 800 میلی گرم در دسترس است. داروی کو تریموکسازول از مجاری گوارش به خوبی جذب می شود و به طور گسترده ای در داخل بافتها و مایعات بدن انتشار می یابد. جزء تری متوپریم دارو خیلی سریعتر از سولفامتوکسازول جذب شده و به طور وسیع تری در سرتاسر بدن انتشار می یابد (3). مکانیسم عمل داروی کوتریموکسازول به این صورت است که سنتز تترا هیدروفولیک اسید یعنی شکل فعال اسید فولیک را مهار می کند. جزء تری متو پریم موجود درداروی کوتریموکسازول نیز مسیر آنزیمی سنتر تتراهید رو فولات را مهار می کند (4). داروی کوتریموکسازول 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(6و5). جزء تری متو پریم 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(10و9و8و7) در معرض طولانی مدت قرار گرفتن با داروی کوتریموکسازول ایجاد لکومیا می کند (11) و درمان با آن ممکن است باعث ایجاد ترومبوسیتوپنیا گردد(12). علاوه بر این داروی کوتریموکسازول باعث القاء راش و تب نیز می گردد(13) .با توجه به اینکه تغییرات احتمالی در فاکتورهای بیوشیمیائی خون بدنبال مصرف داروی کوتریموکسازول می تواند زمینه ساز اختلالات بیوشیمیایی و متابولیکی گردد و با توجه به اینکه تا کنون عوارض این دارو بر روی فاکتورهای بیوشیمیایی خون به طور کامل مطالعه نشده است در این تحقیق تأثیر مقادیر مختلف داروی کوتریموکسازول بر روی فاکتورهای بیوشیمیایی خون در موش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت تا نتایج حاصله در زمینه مصرف بهینه این دارومورد 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 صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی 10 ± 250 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

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-11-25]

های جداگانه نگهداری شدند. محل نگهداری حیوانات، مرکز پرورش حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون بود. در هرقفس 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 22 ± 2^{o} c 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 9-8 بود.

ابتدا 50 سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد wistar در 5 گروه 10 تایی با اختلاف وزنی کمتر از 5%(درصد) و با در نظر گرفتن تلفات احتمالی قرار داده شدند. مقادیر مصرفی کوتریموکسازول با استفاده از پژوهشهای رایانه ای با مقادیر (mg/kg)120و60و30 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 نکرد ند.

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

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

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

گروه E : دریافت کننده داروی کوتریموکسازول 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 بیهوشی خفیف با اترقرار گرفتند ونمونه های خونی تهیه شده از قلب در هر مورد به مدت 15 دقیقه با دور 3000 سانتریفیوژشد 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 photometer IIبا کمک کامپیوتر اندازه گیری شد. فاکتورهای بیوشیمیایی بررسی شده شامل : گلوکز خون (FBS)، کلسترول، اسید اوریک، کراتینین، ازت اوره خون، تری گلیسیرید بودند. نتایج حاصله به صورت مقایسه میانگین بین گروههای تجربی و کنترل با استفاده از روشهای آماریANOVA به صورت یکطرفه و مقایسه گروههای تجربی، کنترل و شاهد با تست تکمیلی Tukey و T-test انجام گردید و با استفاده از برنامه SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. نمودار ها نیز با استفاده از برنامه Excel رسم شد. در این مطالعه سطح معنی دار $P<0.05$ در نظر گرفته شد.

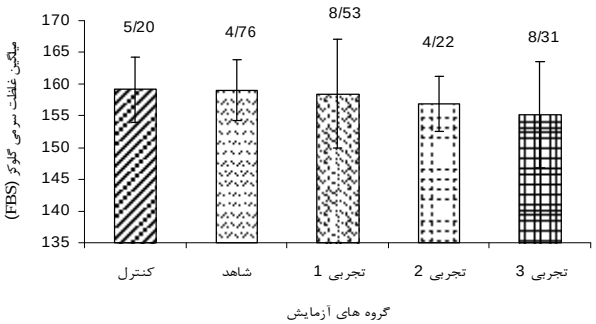
یافته ها

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

نتایج بدست آمده از مقایسه میانگین غلظت گلوکزخون بین گروههای مختلف دریافت کننده داروی کوتریموکسازول

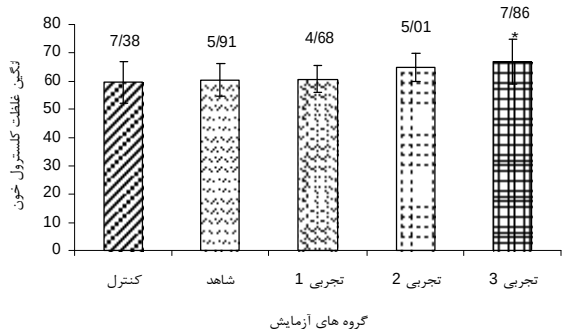
[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-11-25]

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 کوتریموکسازول با گروه کنترل و شاهد.مقادیر نشان دهنده میانگین ± خطای معیار می باشد.

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

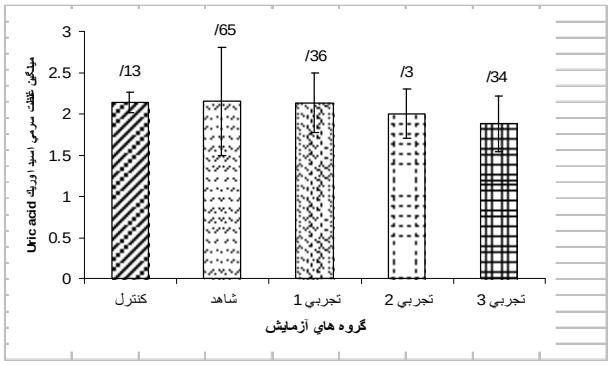


علامت * نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروههای تجربی، کنترل وشاهد است.

نمودار2: مقایسه میانگین غلظت سرمی کلسترول به دنبال دریافت مقادیر مختلف داروی کوتریموکسازول با گروه کنترل و شاهد.

مقادیر نشان دهنده میانگین ±خطای معیار می باشد.

مقایسه میانگین غلظت اسید اوریک سرم بین گروههای مختلف دریافت کننده داروی کوتریموکسازول 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 داردر سطح $P<0.05$ نمی باشد (نمودار 3).



نمودار3: مقایسه میانگین غلظت سرمی اسید اوریک خون به دنبال دریافت مقادیر مختلف داروی کوتریموکسازول با گروه کنترل و شاهد.. مقادیر نشان دهنده میانگین ± خطای معیار می باشد..

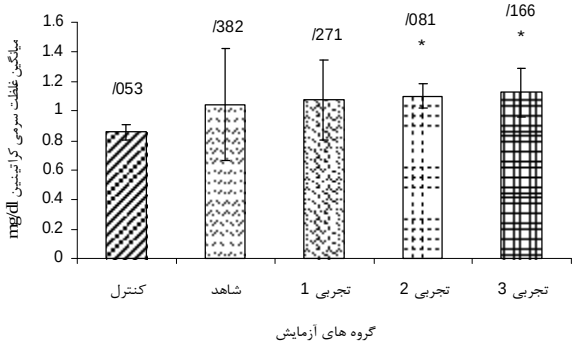
بررسی نتایج بدست آمده ار مقایسه میانگین غلظت کراتینین سرم بین گروههای تجربی دریافت کننده داروی کوتریموکسازول با گروههای کنترل و شاهد نشان می دهد غلظت کراتینین سرم در گروههای دریافت کننده مقدار متوسط (60mg/kg) و مقدار حداکثر(120mg/kg) داروی کوتریموکسازول نسبت به گروه کنترل و شاهد افزایش معنی داری در سطح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

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

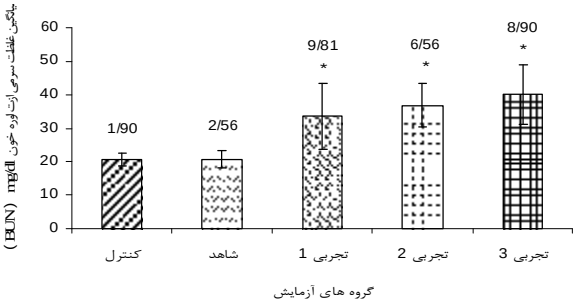
همچنین نتایج بدست آمده از مقایسه میانگین غلظت ازت اوره خون بین گروههای تجربی دریافت کننده داروی کوتریموکسازول با گروه کنترل و شاهد نشان می دهد

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-11-25]

میانگین 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).



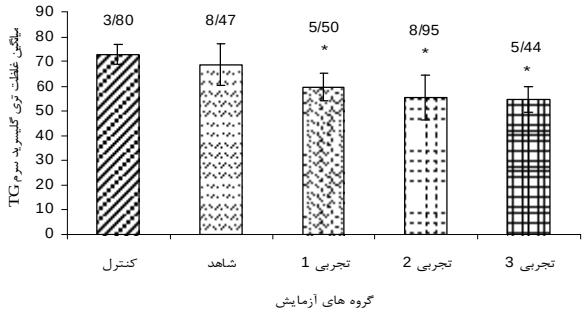
نمودار4: مقایسه میانگین غلظت سرمی کراتینین سرم به دنبال دریافت مقادیر مختلف داروی کوتریموکسازول با گروه کنترل و شاهد. مقادیر نشان دهنده میانگین ± خطای معیار است.



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 کوتریموکسازول با گروه کنترل و شاهد. مقادیر نشان دهنده میانگین ± خطای معیار است.

میانگین غلظت تری گلیسیرید سرم در گروههای مختلف دریافت کننده دارو با گروه کنترل و شاهد نشان می دهد میانگین غلظت تری گلیسرید 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

نمودار6: مقایسه میانگین غلظت سرمی تری گلیسیرید خون به دنبال دریافت مقادیر مختلف داروی کوتریموکسازول با گروه کنترل و شاهد. مقادیر نشان دهنده میانگین± خطای معیار است.

بحث و نتیجه گیری

با توجه به نمودار1 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 کوتریموکسازول، هی‌پوگلیسمی گسترده را در نوزادانی با کمبود MHC class I القاء می کند (14). همچنین مشخص گردیده است Hyperinsulinemic Hypoglycemia با ترکیب دارویی TMP-SMX ارتباط دارد که این حالت درمقادیر 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 (16و15). بررسی ها نشان می دهد ترکیب دارویی TMP-SMX ترشح انسولین را افزایش می دهد که این تئوری با افزایش سطوح C-Peptide و

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-11-25]

انسولین در برخی از بیماران حمایت می گردد (18و17). تأثیر کوتریموکسازول بر کاهش قند خون مشابه عمل سولفونیل اوره ها است. به نظر می رسد ترکیب دارویی 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 (20و19). به نظر می رسد در این پژوهش به دلیل کوتاه بودن دوره آزمایش و پائین بودن مقدار دارو کوتریموکسازول نتوانسته است اثر خود را بر روی کاهش قند خون اعمال کند. میانگین غلظت کلسترول خون تنها در گروه دریافت کننده مقدار حداکثر داروی کوتریموکسازول (120mg/kg) نسبت به گروه کنترل و شاهد دارای افزایش معنی دار در سطح $P<0.05$ است)نمودار2).مطالعات pugalendi و همکاران در سال 1992نشان داد داروی کوتریموکسازول فعالیت آنزیم HMG CoA رودکتاز (آنزیم موثر در سنتز کلسترول) را در کبد و روده کوچک در موشهای صحرایی آلبینو کاهش داده و همچنین این دارو باعث کاهش تبدیل استات به کلسترول در روده کوچک در این حیوانات می شود (22). درمان موشهای نر آلبینو با داروی کوتریموکسازول، سطوح HDL کلسترول (Plasma high density lipoprotein) و فعالیت Lecithin cholesterol acyl transferase و سنتز کلسترول کبدی را افزایش و سطوح کلسترول , 5LDL) (vLDL+s4 را کاهش می دهد بدون اینکه تغییری در سطوح کلسترول آئورتی و توتال خون دیده شود (22). به نظر می رسد کاهش در دفع اسیدهای صفراوی و استرولهای طبیعی و توزیع نرمال روده ای آن ممکن است در هموستازی کلسترول خون دخالت داشته باشد. احتمالا داروی کوتریموکسازول در مقدار حداکثر (120mg/kg) از طریق کاهش فعالیت آنزیم HMG COA ردوکتاز در کبد و روده و افزایش سنتز کلسترول کبدی باعث افزایش میزان آزاد سازی کلسترول در خون می گردد. مطالعه ی انجام شده توسط Choen و همکاران در سال 1981 نشان می دهد داروی کوتریموکسازول دارای عملکرد ضد تیروئیدی و خواص گواتروژنیک در جوندگان و سگها می باشد (24و23). به نظر می رسد داروی کوتریموکسازول از طریق کاهش میزان هورمونهای تیروئیدی از جمله T3 و T4 باعث افزایش غلظت کلسترول سرم در مقدار حد اکثر دارو می گرد. هیچگونه تغییری در میانگین غلظت اسید اوریک پلاسما در گروههای دریافت کننده داروی کوتریموکسازول 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 pnemocysis carini peneumonia(PCP) (که 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 سنی44/8 باعث کاهش 12%A 37% در غلظت اسید اوریک پلاسما گردیدومشخص شد این تاثیر با سن، جنسیت، نژاد، وضعیت آنتی بادیهای HIV،عملکرد کلیوی، سدیم سرم و استفاده از دیورتیک ها و گلوکوکو ر 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

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-11-25]

متوسط و حداکثر دارو یعنی (60mg/kg) و (120mg/kg)، نسبت به گروه کنترل و شاهد افزایش معنی داری را نشان می دهد. مطالعات سایر محققان نشان داد داروی کوتریموکسازول 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(28و27). 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 وخامت اورمی مورد توجه قرار می گیرد(28و27). Izzettin و همکاران در سال 1994 نشان دادند اگر موشهای صحرائی روزانه با مقدار 100 mg/kg جنتامایسین و قرصهای ترکیبی 30 mg/kg (TMP) 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 دنبال مصرف جنتامایسین، داروی کوتریموکسازول استفاده گردد سطوح کراتینین به میزان 30% کاهش می یابد (27). احتمالا جزء TMP می تواند ترشح کراتینین کلیوی را مهار کند و منجر به افزایش سطوح کراتینین سرم گردد. به نظر می رسد داروی کوتریموکسازول 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 کوتریموکسازول نسبت 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(28و27). همانطور که قبلا اشاره شد در نقایص کلیوی هنگامیکه فرآورده های حاصل از متابولیسم پروتئینی در خون تجمع می یابد سندرومی موسوم به اورمی ایجاد می گردد و تولید گو یچه 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 وخامت اورمی مورد توجه قرار می گیرد (29و28). همچنین مشخص شده است کوتریموکسازول باعث ایجاد پانکراتیت و هپاتیت می گردد (30). علاوه بر این افزایش اوره خون ممکن است بر اثر کاهش میزان آب نوشی حیوانات بدنبال بد حالی ایجاد شده توسط دارو باشد. با توجه به نمودار6، میانگین غلظت تری گلیسیرید خون در تمام گروههای دریافت کننده داروی کوتریموکسازول نسبت به گروه کنترل و شاهد کاهش معنی داری را نشان می دهد. احتمال دارد داروی کوتریموکسازول از طریق افزایش فعالیت آنزیمهای کبدی مثل گاماگلوتامیل ترانسفراز و آنزیمهای آلانین آمینوترانسفراز باعث کاهش در سطوح تری گلیسیریدهای خون می گردد (30). همچنین بررسی های بافتی کبد بدنبال تجویز دارو نشان می دهد داروی کوتریموکسازول با عث ایجاد مسمومیت کبدی و افزایش فعالیت آنزیم های کبدی می شود واز این طریق میزان تری گلیسیرید سرم را کاهش می دهد(30و13).

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

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-11-25]

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

تشکر و قدردانی

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

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-11-25]

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, Israeil 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

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-11-25]

19. Johnson JF, Dobmeier ME, Symptomic hypoglycemia secondary to a glipized/ trimethoprim- sulfamethoxazole drug interaction. DICP, 1990; 24: 250-251
20. Chan J, Cockram, Critchey J. Drug-induced disorders of glucose metabolism machanisms and manangment. Drug sat 1996: 15: 135-157
21. Rutschman OT, Wick J, Micheli P, kondo oestreicher M, Guillermin sapher ML, Droz M. Cotrimoxazole admistration: a rare cause of hypoglycemia in elderly persons.J scheweiz Med wochenscher 1998; 128: 1171-1174
22. Pugalendi KV, Effect of cotrimoxazole (bactrim) on cholestrol metabolism Indian J Biochem Biophy S, 1996; 33(2): 141-144
23. Choen HN, Fyffe JA, Thomson JA, Mcintyreh, kennedy JS. Effects of trimethoprim and sulphonamide peparations on pituitary- thyroid axis of rodents. J Endocrinol, 1981; 91(2): 229-303
24. Fran LA, Hnilica, May ER, Davs 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. Trimothoprim-sulfamethoxazole and hypouricemia. Clin Nephrol 1998; 49(3): 202
26. Kainer G, Rosemberg 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. Jsephson MA, Chiv MY, Woodle ES, Thisttethwt JR, Haas M. Drug induced nephritis in renal allograf : 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

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-11-25]