مطالعه آسیب‌شناسی تأثیر داروی سولفامید+تری‌متوپریم در بافت کلیه جوجه‌های گوشتی

یوسف دوستار[1*]، عادل فیضی[2]، داریوش مهاجری[1]، میر هادی خیاط نوری[3]، محمد حسن محمدپور[4]

1. گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران
2. گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران
3. گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران
4. دانش آموخته دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

* *نویسنده مسئول مکاتبات:* vetdoustar@yahoo.com

(دریافت مقاله: 87/2/29 ، پذیرش نهایی: 87/8/9)

چکیده

سولفانامیدی تأثیرات مخربی در بافت کلیه انسان و حیوانات دارند. هدف از این بررسی، مطالعه آسیب‌شناسی بافتی کلیه متعاقب تیمار با داروی سولفامید+تری‌متوپریم در جوجه‌های گوشتی می‌باشد. در بررسی حاضر، 240 قطعه جوجه گوشتی سالم با سن 3 هفته و شرایط مدیریتی یکسان، به‌طور تصادفی در دو گروه برابر توزیع گردیدند. در گروه تیمار، داروی سولفامید+تری‌متوپریم با دز 200 میلی‌لیتر در 800 لیتر آب به‌مدت 3 روز به‌صورت آشامیدنی مورد استفاده قرار گرفت و در گروه شاهد دارویی تجویز نگردید. پس از 72 ساعت، از بافت کلیه جوجه‌ها به‌طور هم‌زمان نمونه‌برداری انجام شد و از نمونه‌های پایدار شده در فرمالین بافری 10 درصد، مقاطع میکروسکوپی با ضخامت 5 میکرون و رنگ‌آمیزی‌های هماتوکسیلین-ائوزین و تانل تهّیه گردید. مطالعات ریزبینی بافت کلیه جوجه‌های گروه‌های تیمار و شاهد حاکی از بروز نکروز و آپوپتوز در سلول‌های اپیتلیال لوله‌های ادراری، پرخونی و خونریزی و گلومرولوپاتی در گروه تیمار بود. اختلاف بین گروه‌های تیمار و شاهد از لحاظ شدت تغییرات پاتولوژیک در بافت کلیه معنی‌دار بود ($p<0/001$). نتایج این بررسی نشان می‌دهد که داروی سولفامید+تری‌متوپریم توانائی ایجاد آسیب در بافت‌کلیه از طریق القاء آپوپتوز و نکروز را دارد.

مجله علوم تخصّصی دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی تبریز، 1387، دوره 2، شماره 1، 58-49.

کلمات کلیدی: جوجه‌های گوشتی، سولفامید+تری‌متوپریم، کلیه، مرگ سلولی

مقدمه

داروهای سولفانامیدی از مشتقّات آمیدی سولفانیلیک اسید می‌باشند. پرونتوسیل که از مشتقّات رنگ آزو می‌باشد، یکی از اصلی‌ترین ترکیب ساختمانی آن به‌شمار می‌رود که امروزه اغلب داروهای سولفانامیدی با تغییراتی در ساختمان این ماده به‌وجود می‌آیند. سولفانامیدها حدود 70 سال است که کاربرد بالینی داشته و جهت درمان عفونت‌های باکتریال مورد استفاده قرار می‌گیرند (1 و 4).

سولتریم یکی از داروهای خانواده سولفانامیدها می‌باشد که سوسپانسیون خوراکی آن مخلوطی از سولفادیازین سدیم و

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

تری‌متوپریم می‌باشد. هر میلی‌لیتر از این سوسپانسیون حاوی 400 میلی‌گرم سولفادیازین سدیم و 80 میلی‌گرم تری‌متوپریم می‌باشد. این ترکیب سولفانامیدی نه تنها از رشد میکروب‌ها جلوگیری می‌کند، بلکه باعث از بین رفتن آن‌ها نیز می‌گردد. از این ترکیب دارویی در دامپزشکی و صنعت طیور برای پیشگیری و درمان کلی باسیلوز، وبا، سالمونلوز، کوریزای عفونی و عفونت‌های متعاقب واکسیناسیون در حیوانات استفاده می‌کنند (1 و 5).

با وجود مصرف زیاد این دارو در حرفه دامپزشکی به‌خصوص در صنعت طیور (مثل سایر سولفانامیدها) اثرات جانبی زیادی را متعاقب استفاده از آن گزارش کرده‌اند (1 و 8).

طیف ضدباکتریائی وسیع داروهای سولفانامیدی طبیعتاً موجب استفاده وسیع و عمومی این داروها توسط کلینیسین‌های دامپزشکی شده است. البته ناگفته نماند که در صورت عدم مقاومت دارویی، معمولاً پاسخ‌های مطلوبی به‌دنبال تجویز این داروها مورد انتظار است. استفاده وسیع و بی‌رویه این داروها در سطح گله‌های یک ناحیه علاوه بر ایجاد ظهور مقاومت دارویی باعث بروز آثار توکسیک این داروها در بافت‌ها می‌شود (4 و 21). عوارض سوء کلیوی سولفانامیدها متوجه گرایش بالای این دارو به کریستالیزاسیون و انسداد توبول‌های کلیوی می‌باشد. القای لکوپنی، هایپوهموگلوبینمی و تغییرا ت دژنراتیو اعصاب محیطی از دیگر عوارض این دارو در دام و طیور می‌باشد (9، 10 و 25).

در گربه متعاقب تجویز ترکیب سولفادیازین و تری‌متوپریم افزایش میزان سرمی BUN (Blood Urea Nitrogen) گزارش شده است که احتمالاً نشانه آسیب کلیوی است (6، 7 و 11). با توجه به این‌که سولفامید+تری‌متوپریم مصرف گسترده‌ای در صنعت طیور دارد، بنابراین تحقیق در مورد تأثیر این دارو بر روی بافت کلیه به‌عنوان عضوی حساس در برابر اثرات توکسیک داروهای سولفونامیدی و بررسی الگوی‌های مرگ سلولی متعاقب مصرف داروی فوق، در این اندام حیاتی، ضروری به‌نظر رسیده و هدف این مطالعه می‌باشد.

مواد و روش‌کار

جهت انجام این مطالعه، 240 قطعه جوجه گوشتی 21 روزه نژاد راس (Ross) و عاری از مایکوپلاسما گالیسپتیکوم (Mg)[1] و مایکوپلاسما سینوویه (Ms)[2] به‌طور تصادفی در دو گروه شاهد و تیمار توزیع گردیدند.

در گروه تیمار داروی سولفامید+تری‌متوپریم (ساخت شرکت کیمیا فام) با دز هر شیشهٔ 200 میلی‌لیتری در 800 لیتر آب (6 میلی‌گرم تری‌متوپریم + 30 میلی‌گرم سولفادیازین به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به‌مدت 3 روز به‌صورت آشامیدنی تجویز گردید و در گروه شاهد هیچ دارویی تجویز نگردید. بعد از پایان دوره تیمار، تمامی جوجه‌ها همزمان مورد کالبدگشایی قرار گرفتند. بعد از انجام معاینات ظاهری، جهت انجام مطالعات آسیب‌شناسی از بافت کلیه جوجه‌ها نمونه‌برداری شد و از نمونه‌های پایدار شده در فرمالین بافری 10 درصد، مقاطع میکروسکوپی با ضخامت 5 میکرون و رنگ‌آمیزی‌های هماتوکسیلین-ائوزین و تانل تهیّه گردید.

تکنیک تانل جهت تشخیص آپوپتوز با استفاده از کیت (insitu cell death detection kit, POD، کمپانی Roche، ساخت کشور آلمان)، به شرح زیر انجام گردید.

اجرای تکنیک تانل:

1- ابتدا مقاطع تهیّه شده پس از پارافین‌زدائی و آب‌دهی، با پروتئیناز K مجاور و پس از انکوباسیون به‌مدت 30 دقیقه دردمای 37 درجه سانتی‌گراد با محلول فسفات بافر شستشو گردیدند.

1 - Mycoplasma gallisepticum
2 - Mycoplasma synovia
3- Sultrim

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

2- مقاطع بافتی با محلول واکنش‌گر تانل به‌میزان 50 میکرولیتر به‌مدت 60 دقیقه در دمای 37 درجه سانتی‌گراد مجاور گردیده سپس با محلول فسفات بافر شستشو داده شدند.

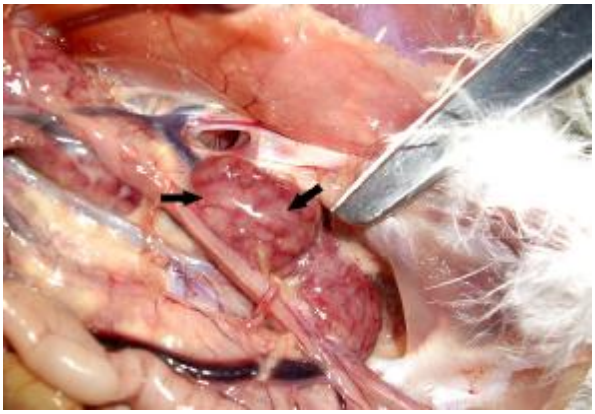
3- در این مرحله مقاطع بافتی پس از انکوباسیون با محلول کانورتر (50 میکرو لیتر) به‌مدت 30 دقیقه در دمای 37 درجه سانتی‌گراد با محلول فسفات بافر شستشو و سپس با محلول دی آمینو بنزیدین تتراکلراید نیز مجاور گشته و به‌مدت20 دقیقه در دمای 25 سانتی‌گراد مجدداً انکوبه گردیدند.

4- برش‌ها با فسفات بافر شستشو و با تولوئیدین بلو رنگ‌آمیزی شدند (1).

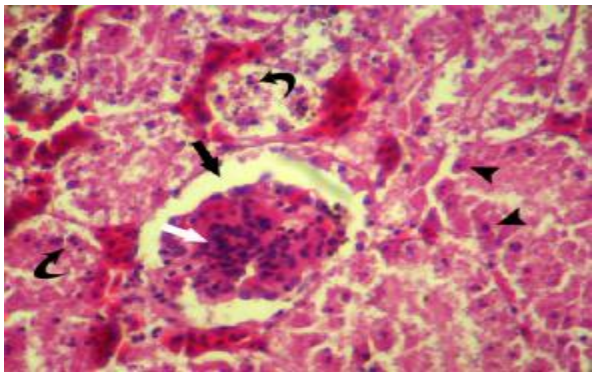
نتایج

در مشاهدات ظاهری، کلیه‌های جوجه‌های تیمار شده با سولفامید+ تری‌متوپریم شدیداً متورم بوده و نواحی رنگ پریده نکروتیک نیز در قسمت‌های مختلف کلیه مشخص بود (نگاره 1).

در مشاهدات ریزبینی بافت کلیه‌های جوجه‌های تیمار شده با سولفامید+ تری‌متوپریم، پرخونی شدید و خونریزی‌های گسترده همراه با تغییرات نکروتیک و آپوپتوز در سلول‌های اپی‌تلیال توبولی مشهود بود. اتساع فضای ادراری (urinary space) توأم با نکروز سلول‌های سنگفرشی لایه جداری کپسول بومن و همچنین افزایش خفیف ضخامت غشاهای پایه گلومرولی و ماتریکس مزانژیال کاملاً مشخص بود (نگاره 2). اپی‌تلیوم توبولی تغییرات سیتوپلاسمی و هسته‌ای حاکی از آپوپتوز و نکروز انعقادی (coagulation necrosis) را به‌شکل متراکم و قطعه قطعه شدن کروماتین (condensation and fragmentation of chromatin)، کاریولیز(karyolysis)، کاریورکسی (Karyorrhexis) و همچنین واریزه‌های بافتی شامل خرده ریزه‌های هسته و سیتوپلاسم را در داخل توبول‌ها نشان می‌داد (نگاره‌های 3 و 4). وجود نکروز و انفصال سلول‌های پوششی نکروتیک در مجاری جمع‌کننده (collective tubules) و همچنین مجرای شاخه ثانویه حالب در منطقه مخروط مرکزی کاملاً مشخص بود (نگاره 5).

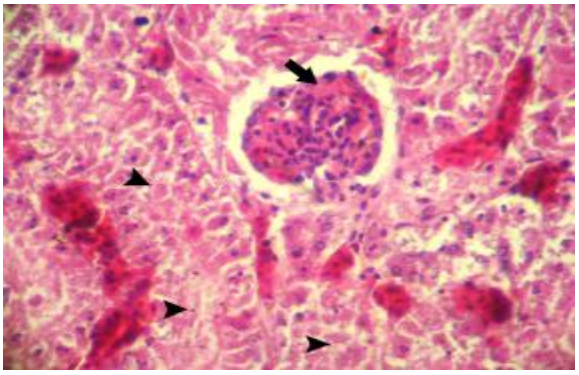


نگاره 1- نمای ظاهری از کلیه طرف چپ در جوجه تیمار شده با سولفامید+ تری‌متوپریم. کلیه شدیداً متورم بوده و به رنگ قرمز تیره قابل مشاهده می‌باشد. نواحی رنگ پریده در قسمت‌های مختف کلیه (فلش‌ها) حاکی از بروز نکروز در آن می‌باشد.

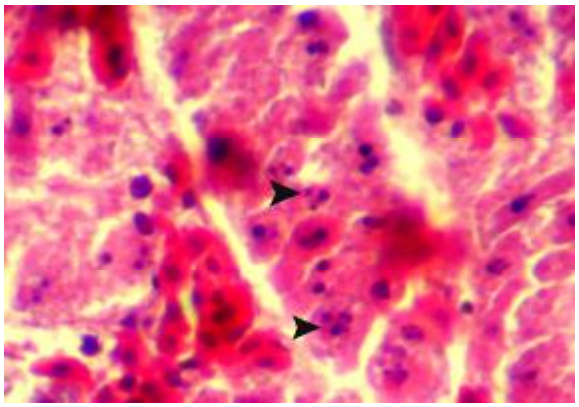


نگاره 2- نمای ریزبینی از کلیه جوجه تیمار شده با سولفامید+تری‌متوپریم. پرخونی شدید و خونریزی‌های گسترده همراه با تغییرات نکروتیک (نوک فلش‌ها) و آپوپتوز (فلش‌های خمیده) در سلول‌های اپی‌تلیال توبولی مشهود می‌باشد. اتساع فضای ادراری (urinary space) (فلش تیره) توأم با نکروز سلول‌های سنگفرشی لایه جداری کپسول بومن و همچنین افزایش خفیف ضخامت غشاهای پایه گلومرولی و ماتریکس مزانژیال کاملاً مشخص می‌باشد (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین -ائوزین، بزرگنمایی 120×).

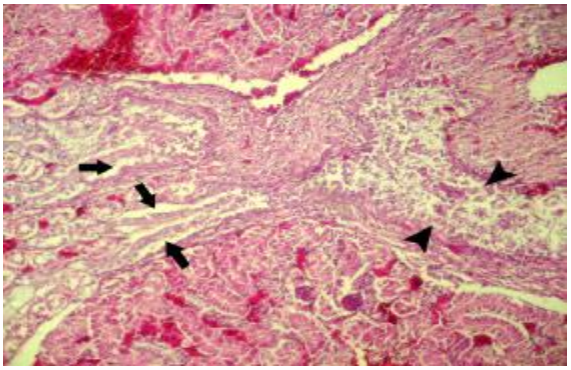
PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com



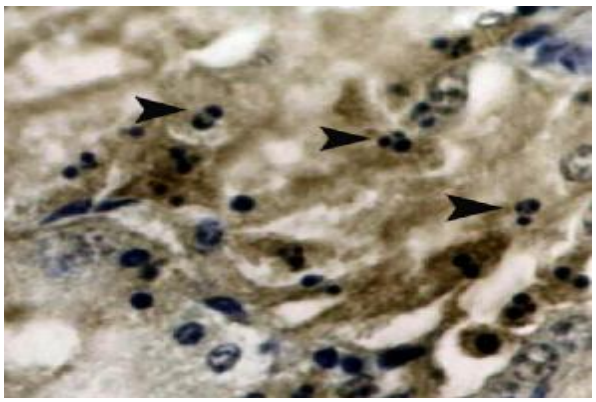
نگاره 3- نمای ریزبینی دیگری از کلیه جوجه تیمار شده با سولفامید+تری‌متوپریم. پرخونی و خونریزی شدید همراه با افزایش خفیف ضخامت غشاهای پایه گلومرولی و ماتریکس مزانژیال در ناحیه فوقانی گلومرول (فلش) جلب توجه می‌نماید. اپی‌تلیوم توبولی تغییرات سیتوپلاسمی و هسته‌ای حاکی از آپوپتوز و نکروز انعقادی (coagulation necrosis) را به‌شکل متراکم و قطعه قطعه شدن کروماتین (condensation and fragmentation of chromatin)، کاریولیز(karyolysis)، کاریورکسی (Karyorrhexis) و همچنین واریزه‌های بافتی (نوک فلش‌ها) شامل خرده ریزه‌های هسته و سیتوپلاسم را در داخل توبول‌ها نشان می‌دهد (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، بزرگنمایی 120×).



نگاره 4- نمای ریزبینی دیگری با درشت‌نمائی بیشتر از کلیه جوجه تیمار شده با سولفامید+تری‌متوپریم. پرخونی و خونریزی شدید در این تصویر نیز کاملاً مشخص ودر اپی‌تلیوم توبولی تغییرات سیتوپلاسمی و هسته‌ای حاکی از آپوپتوز و نکروز انعقادی (coagulation necrosis) به‌شکل متراکم و قطعه قطعه شدن کروماتین (condensation and fragmentation of chromatin)، کاریولیز(karyolysis)، کاریورکسی (Karyorrhexis) قابل مشاهده می‌باشد (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، بزرگنمایی 240×).



نگاره 5- نمای ریزبینی از منطقه یک مخروط مرکزی در محل اتصال به شاخه ثانویه حالب در کلیه جوجه تیمار شده با سولفامید+تری‌متوپریم. وجود نکروز و انفصال سلول‌های پوششی نکروتیک در مجاری جمع‌کننده (collective tubules) (فلش‌ها) و همچنین مجرای شاخه ثانویه حالب (نوک فلش‌ها) کاملاً مشخص می‌باشد. به واریزه‌های سلولی (cellular debris) در فضای داخلی این مجاری نیز توجه فرمائید (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، بزرگنمایی 40×).



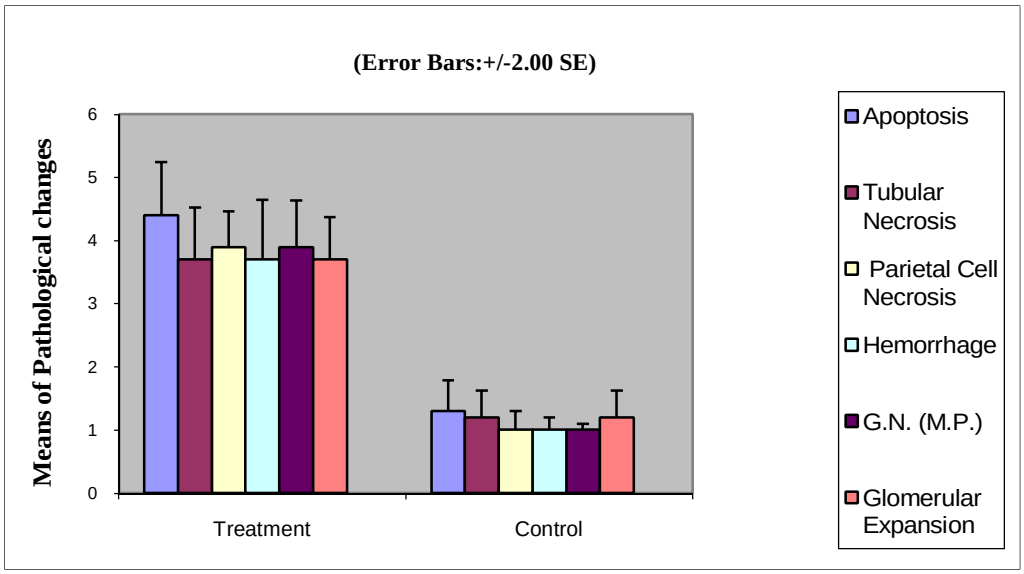
نگاره 6- نمای ریزبینی دیگری با درشت‌نمائی بیشتر از کلیه جوجه تیمار شده با سولفامید+تری‌متوپریم. به سلول‌های تانل مثبت (فلش) توجه نمائید. (رنگ آمیزی تانل، بزرگنمایی 240×).

آنالیز آماری داده‌ها

به‌منظور تحلیل آسیب بافتی ایجاد شده در کلیه متعاقب تیمار با داروی سولفامید+ تری‌متوپریم در جوجه‌ها، برای جنبه‌های مختلف موارد پاتولوژیک مشاهده شده نظیر آپوپتوز، نکروز سلول‌های توبولی، نکروز سلول‌های لایه جداری کپسول بومن، خونریزی، اتساع گلومرول‌ها و گلومرولونفریت مقیاس تعیین گردید (جدول1)(26). برای ارزیابی وجود ارتباط بین

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

تغییرات ایجاد شده در بافت کلیه و تأثیر داروی سولفامید+تری‌متوپریم نیز، نرم‌افزار SPSS و آزمون *t*-test مورد استفاده قرار گرفت. بر اساس آزمون فوق بین تغییرات پاتولوژیک ایجاد شده در بافت کلیه و مصرف دارو، رابطه معنی‌داری وجود داشت ($p<0/001$).



نمودار1- مقایسه تغییرات پاتولوژیک مشاهده شده در کلیه در گروه‌های شاهد و تیمار

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

جدول 1- درجه‌بندی ضایعات هیستوپاتولوژیک

موارد پاتولوژیک ◄ مقیاس‌ها ▼	خونریزی	نکروز	آپوپتوز	گلومرولونفریت ملایم غشائی-افزایشی	اتساع فضای گلومرولی
1	عدم مشاهده خونریزی	عدم مشاهده نکروز	عدم مشاهده آپوپتوز	عدم افزایش خفیف ضخامت غشاهای پایه گلومرولی و ماتریکس مزانژیال	عدم مشاهده اتساع فضای ادراری
2	مشاهده خونریزی حداکثر تا 25 درصد از سطح مشاهده شده در10 میدان میکروسکوپی	مشاهده نکروز حداکثر در 25 درصد از سلول‌های مشاهده شده در10 میدان میکروسکوپی	مشاهده آپوپتوز حداکثر در 25 درصد از سلول‌های مشاهده شده در10 میدان میکروسکوپی	افزایش خفیف ضخامت غشاهای پایه گلومرولی و ماتریکس مزانژیال در 25 درصد از گلومرول‌های مشاهده شده در10 میدان میکروسکوپی	مشاهده اتساع فضای ادراری حداکثر در 3 میدان از 12 میدان میکروسکوپی مورد مشاهده
3	مشاهده خونریزی از 25 تا حداکثر 50 درصد از سطح مشاهده شده در 10 میدان میکروسکوپی	مشاهده نکروز از 25 تا حداکثر 50 درصد از سلول‌های مشاهده شده در 10 میدان میکروسکوپی	مشاهده آپوپتوز از 25 تا حداکثر 50 درصد از سلول‌های مشاهده شده در 10 میدان میکروسکوپی	افزایش خفیف ضخامت غشاهای پایه گلومرولی و ماتریکس مزانژیال در 25 تا حداکثر50 درصد از گلومرول‌های مشاهده شده در 10 میدان میکروسکوپی	مشاهده اتساع فضای ادراری 3 تا حداکثر 6 میدان از 12 میدان میکروسکوپی مورد مشاهده
4	مشاهده ادم از 50 تا حداکثر 75 درصد از سطح مشاهده شده در 10 میدان میکروسکوپی	مشاهده نکروز از 50 تا حداکثر 75 درصد از سلول‌های مشاهده شده در 10 میدان میکروسکوپی	مشاهده آپوپتوز از 50 تا حداکثر 75 درصد از سلول‌های مشاهده شده در 10 میدان میکروسکوپی	افزایش خفیف ضخامت غشاهای پایه گلومرولی و ماتریکس مزانژیال در 50 تا حداکثر 75 درصد از گلومرول‌های مشاهده شده در 10 میدان میکروسکوپی	مشاهده اتساع فضای ادراری در 6 تا حداکثر 9 میدان از 12 میدان میکروسکوپی مورد مشاهده
5	مشاهده خونریزی از 75 تا 100 درصد از سطح مشاهده شده در 10 میدان میکروسکوپی	مشاهده نکروز از 75 تا 100 درصد از سلول‌های مشاهده شده در 10 میدان میکروسکوپی	مشاهده آپوپتوز از 75 تا 100 درصد از سلول‌های مشاهده شده در 10 میدان میکروسکوپی	افزایش خفیف ضخامت غشاهای پایه گلومرولی و ماتریکس مزانژیال در 75 تا 100 درصد از گلومرول‌های مشاهده شده در 10 میدان میکروسکوپی	مشاهده اتساع فضای ادراری در 9 تا 12 میدان از 12 میدان میکروسکوپی مورد مشاهده

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

بحث و نتیجه‌گیری

با وجود مصرف زیاد ترکیبات سولفانامیدی، این داروها مثل سایر ترکیبات به‌دلیل اثرات سمی باعث بروز آسیب می‌شوند. از اثرات سمی سولفانامیدها می‌توان به کریستال‌اوری، کراتوکونژتکتیویت، نکروز کبدی، هایپوپروترومبینمی و آنمی آپلاستیک و ... که گاهی کشنده نیز هستند، اشاره کرد (8، 13، 14، 23 و 27). کریستال‌اوری، هماتوری و انسداد توبول‌های کلیوی به‌دلیل رسوب سولفانامیدها در حین فیلتراسیون گلومرولی اتفاق می‌افتد. لازم به‌ذکر است که افزایش اسیدیته ادرار می‌تواند کریستال‌اوری را تشدید کند. علت بروز این اثرات جانبی را به تولید متابولیت‌های خطرناک ارتباط می‌دهند. به‌دلیل متنوع بودن مسیر متابولیسمی سولفانامیدها، متابولیت‌های تولید شده نیز تعدادشان زیاد بوده که در این بین متابولیت‌های آمینی نیز تولید می‌گردد که ممکن است عامل آسیب بافتی باشند (3).

Pickert و همکاران وی در سال 1994 بیان داشتند که متعاقب مصرف ترکیبات سولفانامید- تری متوپریم توسط انسان اثرات جانبی متعددی از جمله تهوّع، استفراغ، اسهال، سردرد، آسیب مغز استخوان، خارش و آسیب ایجاد می‌گردد (17، 19، 20 و21). Chaby و همکاران وی در سال 2005 بیان داشتند که مصرف مکرّر سیلورسولفادیازین باعث بروز نارسایی کلیوی حاد و دفع پروتئین از ادرار و افزایش میزان سرمی کراتینین شده است که نتایج ایشان در مورد آسیب حاد کلیوی با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد (5). Tugcu و همکاران در سال 1998 طی مطالعات پاتولوژیکی در موش صحرایی متعاقب تجویز ده روزه سولفاسالازین مشاهده کردند که این دارو باعث بروز آسیب توبولی در کلیه این موش‌ها می‌شود (24). از طرف دیگر مطالعات بیوشیمیایی نیز نشان داد که تجویز سولفاسالازین می‌تواند میزان سرمی اوره، کراتینین، سدیم، پتاسیم و گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز را تغییر دهد و همچنین در میزان بافتی گلوتاتیون، نیتریک اکساید و مالون دی آلدئید کلیه نیز تغییراتی مشاهده شد که موارد یاد شده خود در تفسیر ضایعات بافتی حاصله از داروهای سولفانامیدی با اهمیّت می‌باشد (18). Tsai و همکاران به تاثیر نفروتوکسیک ملایم داروی سولفاسالازین بر سلول‌های مزانژیال گلومرولی موش‌های صحرایی و سوری، اشاره نمودند (23).

Stephan و همکاران در سال1997 طی مطالعات خود در مرکز بین‌المللی سرطان در مورد اثرات سمی و سرطانزایی سالیسیلاز و سولفاپریدین روی موش‌های صحرایی و سوری، نشان دادند که مصرف طولانی مدت این سولفانامید علاوه بر کاهش وزن بدن باعث آسیب و تغییر وزن کلیه و کبد در این حیوانات شده و همچنین در موش‌های صحرایی نر و ماده باعث بروز پاپیلوم اپی‌تلیوم ترانزیشنال در مثانه و کلیه‌ها می‌شود. میزان بروز زخم‌های غیر نئوپلاستیک نیز در مثانه و کلیه این موش‌ها افزایش می‌یابد. ایشان علت احتمالی بروز این تغییرات را تولید مواد آزو، سولفاپیریدین و سولفامتوکسازول گزارش کرده‌اند (22).

در بررسی اثرات سمی کوتریموکسازول (سولفامتوکسازول + تری متوپریم) در انسان مشخص شده است که این ترکیب دارویی باعث بروز اختلالات کبدی با مکانیسم ناشناخته، اختلالات خونی، سندرم استیونز- جانسون و بیماری پارانشیمال کلیوی شده و در کودکان باعث بروز نفریت بینابینی حاد نیز می‌شود. درموش‌های صحرایی این ترکیب دارویی باعث افزایش BUN، کراتینین و اسید اوریک و کاهش میزان پتاسیم سرم می‌شود. کوتریموکسازول از لحاظ آسیب‌شناسی بافتی نیز باعث بروز آسیب نفرون‌ها و سمیت کلیوی می‌شود (17 و 22). Maki و همکاران در سال 1992 و Paap و همکاران در سال 1989 نشان دادند که کوتریموکسازول با مهار ترشّح توبولی، میزان کراتینین سرم را تا 15 درصد افزایش می‌دهد که علت آن را تولید متابولیت‌های سمی سولفامتوکسازول در بیمارانی که دچار اختلالات عملکرد کلیوی بودند، ذکر نمودند (13 و 15).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

مطالعات Pak و همکاران در سال 1988 بر روی موش‌های صحرایی مشخص نمود که داروهای سولفانامیدی باعث افزایش BUN و کراتینین سرم، واکوئولاسیون سلولی، کاریولیز و افزایش دانه‌های لیزوزومی سیتوپلاسم می‌گردند (16). در مطالعه حاضر نیز آسیب سلوهای توبولی به شکل کاریولیز مشاهده شده که با نتایج مطالعات ایشان همخوانی دارد. تحقیقات نشان داده است که به‌دنبال استفاده از سولفانیلامید به‌میزان 0/3 تا 0/5 درصد جیره روزانه در طیور، کاهش تولید تخم‌مرغ و کاهش ضریب افزایش وزن رخ می‌دهد. در مرغ‌های تخم‌گذار 16 و 30 هفته‌ای نیز تجویز دزهای بالای سولفاکینوکسالین باعث کاهش تولید گرانولوسیت‌ها از مغز استخوان، کم‌خونی شدید و آگرانولوسیتوز می‌شود. تجویز پی در پی سولفامتیل فنازول نیز به‌مدت 15 روز به‌صورت آشامیدنی باعث ایجاد ضایعات شدید کلیوی و کبدی می‌گردد. آثار سمی و نفروپاتیک سولفانامیدها در بوقلمون و اردک‌ها نسبت به طیور بیشتر بوده و در برخی موارد علائمی همچون خونریزی‌های عمومی در سطح عضلات، میوکارد، مخاط روده، چینه‌دان، کبد و طحال اتفاق می‌افتد (17).

Eyanagi و همکاران در سال 1985 و Agarwal و همکاران در سال 1992 بیان داشتند که تجویز داروی سولفاکینوکسالین در جوجه‌های 4/5 هفته باعث خونریزی پتشی، التهاب اولسراتیو سنگدان و تلفات شدید می‌گردد. ایشان آسیب توکسیک کلیوی را عامل تلفات شدید اعلام نمودند (2 و 7).

Wallner و همکارانش در سال 2004 بیان داشتند که در طیور تخم‌گذار 65 هفته‌ای تجویز داروهای سولفانامیدی به‌طور ناگهانی باعث افت تولید 50 درصدی تخم‌مرغ و افزایش تلفات گردید که دلیل آن اسهال شدید وخونریزی‌های دستگاه گوارش بوده است. با این اوصاف، داروهای سولفانامیدی در ارگان‌های مختلف و بعضاً در کلیه ایجاد آسیب نموده و بعضی از نتایج بررسی‌های محققین با بخشی از نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد. بدیهی است که داروی سولفامید+ تری‌متوپریم نیز به‌عنوان یکی از داروهای خانواده سولفانامید، از این قاعده مستثنی نبوده و اثرات آن در ایجاد آسیب‌های سلولی و بافتی به اثبات رسیده است (28).

در اغلب گزارشات و مطالعات، یکسری عوارض ماکروسکوپی و علائم کالبدگشایی عمومی مطرح شده است و هیچ تمرکزی روی عوارض ایجاد شده در ارگان یا بافت خاصی وجود ندارد. در حالی‌که در مطالعه حاضر به‌طور اختصاصی به بررسی عوارض ماکروسکوپی و میکروسکوپی و ارزیابی الگوهای مرگ سلولی حاصل از داروی سولفامید+ تری‌متوپریم پرداخته شده و نتایج مهمی در این راستا به‌دست آمده است. رویداد مرگ سلولی به‌شکل آپوپتوز در مطالعه حاضر با تأثیر توکسیک داروی سولفامید+ تری‌متوپریم و القاء آپوپتوزیس بوده است، زیرا که به‌طور کلی داروها و مواد توکسیک از مسیرهای مشابه آبشار کاسپازی نقش خود را ایفا می‌نمایند. به این صورت که بیان ژن‌های مولد آپوپتوزی سلولی نظیر BAX، P53، NFkβ و PARP احتمالاً افزایش یافته و با رخداد یک سلسله وقایع درون سلولی، سلول در مسیر آپوپتوز قرار می‌گیرد (1). در هر صورت، با بررسی‌های بیشتر مکانیسم‌های ملکولی آسیب‌های سلولی متعاقب تجویز داروهای سولفانامیدی مشخص‌تر خواهد گردید.

تشکر و قدردانی

با تشکر از حوزه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

فهرست منابع

1. دوستار، ی. (1383): مطالعه آزمایشی آپوپتوزیس القاء شده توسط ویروس عامل بیماری بورس عفونی جوجه‌ها با استفاده از متد تشخیصی TUNEL و میکروسکوپ الکترونی. پایان‌نامه جهت دریافت دکترای تخصصی دانشگاه تهران، دانشکده دامپزشکی.
2. Agarwal, V.K. (1992): High-performance liquid chromatographic methods for the determination of sulfonamides in tissue, milk, and eggs. J. Chromatography, 624: 411-423.
3. Bevill, R.F. (1989): Sulfonamide residues in domestic animals. J. Vet. Pharmacol. Therap., 12: 241-252.
4. Brockner, J. and Boisen, E. (1978): Fatal multisystem toxicity after co-trimoxazole administration. Lancet, 1: 831.
5. Chaby, G., Viseux, V., Poulain, J.F., De Cagny, B., Denoeux, J.P., Lok, C. (2005): Topical silver sulfadiazine-induced acute renal failure. Ann Dermatol. Venereal, 132(11Pt1): 891-393.
6. Craig, G.R. and White, G. (1976): Studies in dogs and cats dosed with trimethoprim and sulphadiazine. Vet. Rec., 98(5): 82-86.
7. Eyanagi, R., Shigematsu, H., Yoshida, K., and Yoshimura, H. (1985): Metabolism and nephrotoxicity of phenacetin and sulfanilamide. J. pharmacobiodyn., 8(2): 95-105.
8. Finlayson, W.B. and Johnson, G. (1978): Multisystem toxicity after co-trimoxazole. Lancet, 2: 682-3.
9. Izzettin, F.V., Ayca, B., Uras, F., Uysal, V., Cevikbas, U., and Yardimci, T., et al. (1994): Nephrotoxicity of gentamicin and co-trimoxazole combination in rats. Gen. Pharmacol., 25(6): 1185-1189.
10. Jick, H. and Derby, L.E. (1995): A large population-based follow-up study of trimethoprim-sulfamethoxazole, trimethoprim, and cephalexin for uncommon serious drug toxicity. Pharmacotherapy, 15(4): 428-32.
11. Jordan, F.T.W. (1990): Poultry Disease. Bailliere Tindall, pp: 310-326
12. Kraemer, M.J., Kendall, R., Hickman, R.O., Haas, J.E. and Bierman, C.W. (1982): A generalized allergic reaction with acute interstitial nephritis following trimethoprim-sulfamethoxazole use. Ann. Allergy, 49(6): 323-5.
13. Maki, D.G., Fox, B.C., Kuntz, J., Sollinger, H.W. and Belzer, F.O. (1992): A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation. Side effects of trimethoprim-sulfamethoxazole, interaction with cyclosporine. J. Lab. Clin. Med., 119(1): 11-24.
14. Murdoch, J.C. (1965): Toxicity of the sulphonamides. Practitioner, 194: 26-30.
15. Paap, C.M. and Nahata, M.C. (1989): Clinical use of trimethoprim/sulfamethoxazole during renal dysfunction. DICP, 23(9): 646-54.
16. Pak, K., Tomoyoshi, T., Nomura, Y. and Okabe, H. (1988): Studies on nephrotoxicity of cyclosporine. II. Nephrotoxicity in rats receiving cyclosporine and sulfamethoxazole-trimethoprim. Hinyokika Kiyo., 34(10): 1723-31.
17. Pickert, C.B., Belsha, C.W. and Kearns, G.L. (1994): Multi-organ disease secondary to sulfonamide toxicity. Pediatrics, 94 (2Pt1): 237-239.
18. Prescott, J.F. and Baggot, J.D. (1993): Sulfonamides, trimethoprim, ormetoprim, and their combinations. In: Antimicrobial therapy in veterinary medicine, 2nd edition, Ames: Iowa State University Press, pp: 229-251.
19. Riviere, J.E. and Sundlof, S.F. Chemical residues in tissues of food animals. In: Adams HR (2001): Veterinary pharmacology and therapeutics. 8th ed., Iowa State University Press/Ames., pp: 1166-1174.
20. Rosenberg, M.C. (1985): Update on the sulfonamide residue problem. JAVMA, 187(7): 704-705.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

21. Spoo, J.W. and Riviere, J.E. Sulfonamides. In: Adams HR. (2001): Veterinary pharmacology and therapeutics. 8th ed., Iowa State University Press/Ames., pp: 796-817.
22. Stephan, G., Tragi, H. and Noraz, M. (1997): NTP toxicology and carcinogenesis studies of salicylazosulfapyridine in F344\N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Natt. Toxicol. Program. Tech. Rep. Ser., 457: 1-327.
23. Tsai, C.Y., Wu, T.H., Yu, C.L. and Chou, C.T. (2000): The in vitro immunomodulatory effects of sulfasalazine on human polymorphonuclear leukocytes, mononuclear cells, and cultured glomerular mesangial cells. Life Sci., 67(10): 1149-61.
24. Tugcu, V., Ozbek, E., Tasci, A.I., Kemahli, E., Somay, A. and Bas, M., et al. (2006): Selective nuclear factor kappa-B inhibitors, pyrolidium dithiocarbamate and sulfasalazine, prevent the nephrotoxicity induced by gentamicin. BJU Int., 98(3): 680-686.
25. Turnwald, G.H., Gossett, K.A., Cox, H.U., Kearney, M.T., Roy, A.F., Thomas, D.E. and Tory, G.C. (1986): Comparison of single-dose and conventional trimethoprim-sulfadiazine therapy in experimental staphylococcus intermedius cystitis in the female dog. AJVR, 47(12): 2621-2623.
26. Twedt, D.C., Kiehl, K.J., Lappin, M.R. and Getzy, D.M. (1997): Association of hepatic cell death with trimethoprim sulfonamide administration in 4 dogs. J Vet Internal Med. 11: 20-23.
27. Van Miert ASJPAM. (1994): The sulfonamide-diaminopyrimidine story. J. Vet. Pharmacol. Therap., 17: 309-316.
28. Wallner, P.E. and Dunn, P. (2004): Sulfonamide toxicity in poultry. 76th Nurtheastern Conference on Avian Disease.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com