

SULFONAMİDLER

Prof.Dr. Halil SAĞDUYU*

Ehrlich'in laboratuvarında 1891'de başlattığı hayvan deneylerinde kullandığı kimyasal maddelerden esinlenerek "kemoterapi" sözcüğünü 1906'da ilk kez kullanmasının ardından 1908'de Gelmo, organik bir boya olan para-amino benzen sulfonamid (sulfanilamid)'i belirledi. "Öyle kimyasal maddeler bulmalıyız ki konakçıya zarar vermeden doğrudan hastalık etkenine yönelik olsun" diyen Ehrlich'in gösterdiği doğrultuda süren araştırmalar 1932'de Domagk'ın hayvanlarda boyalarla infeksiyon tedavi etme çabaları ile daha da önemli sonuçlar vermeye başladı. Bu arada Klarer ve Mietzsch prontosil rubrum adlı kırmızı bir boyaya dikkati çektiler. Bu boya in vitro etkili değildi. 1933'te Foerster, ilk klinik olgu bildirisıyla, stafilokok septisemisinden 10 aylık bir çocuğu bu boyayla yaşama döndürdüğünü açıkladı. 1935'te Trefouels ve arkadaşları, prontosilin, organizmada para-amino benzen sulfonamide dönüşerek antibakteriyel etkinlik gösterdiğini saptadılar. Böylece, drogaların kimyasal yapıları ile farmakolojik etkileri arasında bir ilişki olabileceği ilk kez gündeme geldi. 1938'de prontosille sıçanlarda hemolitik streptokok infeksiyonunu tedavi eden Domagk bu araştırması ile Nobel Tıp Ödülü'nü aldı.

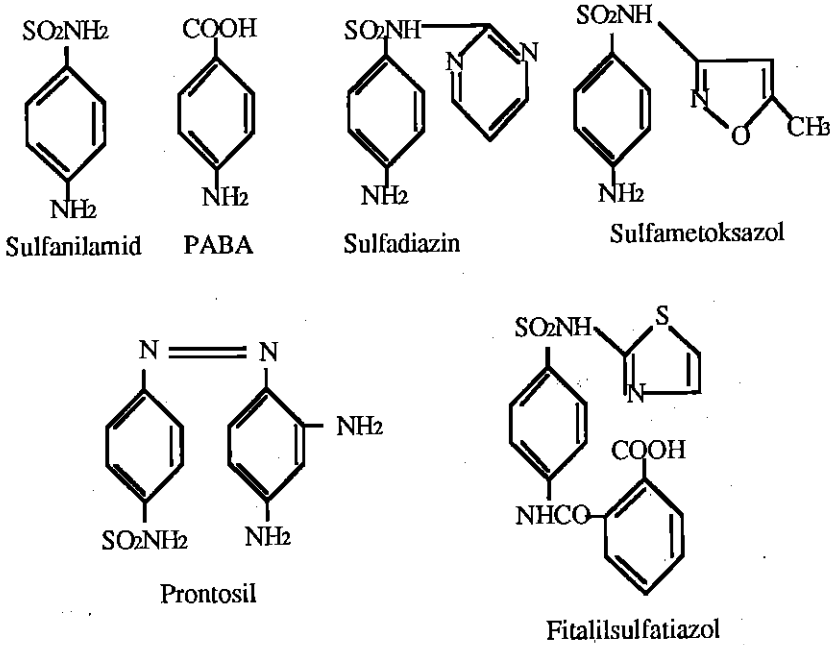
Geçmişteki gelişimini kısaca özetlediğimiz sulfonamidler, azoik nitelikteki boyaların azo grupları atılarak ağırlıkları (toksik etkileri) azaltılmış, antiinfeksiyöz etkileri pekiştirilmiş 150 dolayında çeşitle, çok geçmeden hasta kullanımına sunulmuştur.

* I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Çapa-İST.

Tüm dünyada, özellikle ucuzlukları ve yerlerine başka bir seçeneğin de olmaması nedeniyle ilk ağızda geniş kapsamlı kullanımları, üstelik gelişigüzel tüketilmeleri sonunda çok geçmeden gelişen direnç ve tanınan istenmeyen etkileri nedeniyle sulfonamidlerin yerini bir dönem penisilinler almıştır. Az kullanım, gelişmiş edinsel direnci bir oranda azaltırken, yeni antiinfeksiyöz drogların daha zararlı istenmeyen etkiler içerdiklerinin zaman içinde belirlenmesi bu drogların giderek tedavide yeniden yerlerini almalarına neden olmuştur.

Yapıları ve bölümlenmeleri:

Bir benzol halkasına para durumunda bağlı bir amino (NH₂) ve bir de amido (-SO₂ NHR) grubu ana yapıyı belirler (Şekil 1). Kimi zaman bir grubun kimi kez de her iki grubun (H)'lerinden birinin yerine getirilen eklerle değişik sulfonamidler elde edilmiştir. Fiziksel, kimyasal, farmakolojik ve antiinfeksiyöz özellikleri bu farklılıkları sağlar. Sulfonamidler genelde beyaz, kokusuz, acı tatta, kristal tozlardır. Alkali ortamda asittekinden daha iyi erirler. Sodyum tuzlarının erirlikleri daha iyidir.



Şekil 1. Bazı sulfonamidlerin, PABA ve prontosilin yapıları

Etki ve eylemlerine göre sulfonamidleri önce sistemik ve yerel etki ve eylemliler diye iki gruba ayırabiliriz. Sistemik etkililer kısa, orta ve uzun etkililer

diye kendi içlerinde bölümlenebilir. Yerel etkililer ise dışardan kullanılanlar ve ağızdan kullanılanlar diye ayrılabilir (Tablo 1).

Kısa etkili sulfonamidler
Sulfadiazin (Ultradiazin)* Sulfamerazin Sulfametazin (Sulfadimidin) Trisulfapirimidin (Sulfatril)* Sulfisoksazol (Gantrisin)*
Orta etkili sulfonamidler
Sulfametoksazol (Gantanol)* Sulfapiridin
Uzun etkili sulfonamidler
Sulfadoksin (Fanasil)* Sulfametoksipiridazin (Sulfakeyn, metamit)*
Yerel uygulananlar
Sulfasetamid Gümüş sulfadiazin (Silverdin)* Marfanil (Mefenid asetat) Sulfasalazin (Azulfidin)*
Barsak antiseptikleri
Fitalilsulfatiazol (Sulfatalidin) (Sulfakolit)* Süksinilsulfatiazol Sulfaguanidin (Sulfaguanidin)*

Tablo 1: Etki eylemlerine göre sulfonamidler (* spesiyalitelər)

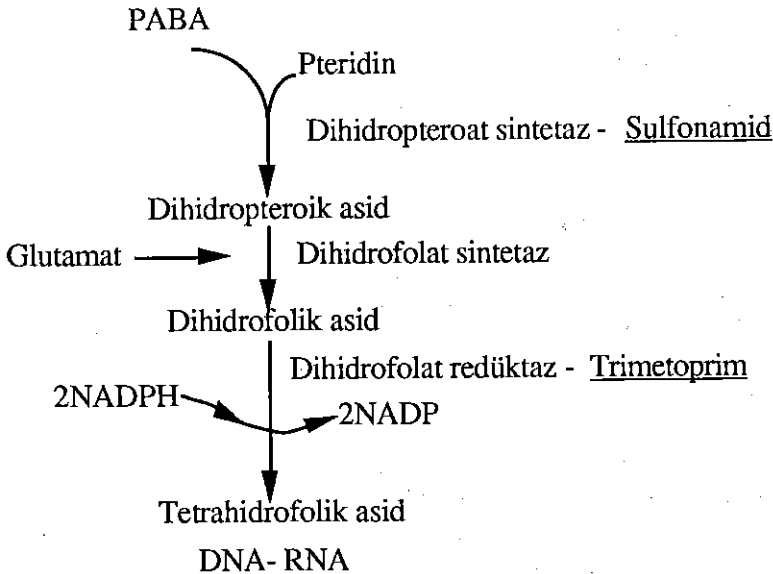
Antiinfeksiyöz etkinlik:

Sulfonamidler arasında etki farkı kaliteden çok kantitededir. Tümü de Gram negatif ve pozitif bakterileri, streptokok piyojen ve pnömonia'yı, *Basilus anthracis*in bazı türlerini, *Korinobakter*, *Nokardia*, *Klamidia trokomatis* ve difteriaların bazılarını, *Hemofilus influenza*, *Ducrei*, *Brusella*, *Vibrio kolera*, *Yersinia pestis*, *Aktinomices* ve protozoonları in vitro inhibe ederler. Bunlardan başka *Pseudomonas*, *Serratia*, *Proteus* ve diğer çoğul dirençli organizmalar

dışında bazı enterik bakteriler de inhibe olurlar. Pekçok meningokok, pnömokok, streptokok, stafilokok ve gonokok türü bugün artık dirençli görülmektedir.

Etki mekanizması:

Sulfonamidler para-amino benzoik asid (PABA)'in yapısal analoglarıdır ve kompetitif antagonistidirler (Şekil 1). Bakteriyostatik ve dönüşümlü olan etki, drog uygulanmasına son verilince ya da ortamda PABA yoğunluğu artınca ortadan kalkar. Etki biçimleri yönünden sulfonamidler kompetitif inhibisyona en güzel örneklerdir. Sulfonamide duyarlı infeksiyon etkeni pürin metabolizmasında, nukleik asid sentezinde kullanacağı folik asidi membranından geçiremez, kendi folik asid'ini yapabilmek için ekstrasellüler para-amino benzoik asid'e gereksinim duyar. Sulfonamid uygulandığında yapısal benzerliği nedeniyle PABA'in yerini alır ve dihidropteroat sentetaz enzimi eşliğinde işlevi olmayan folik asid analogları oluşur. Dahası sulfonamid, aracı enzimi de kompetitif olarak inhibe eder, sonuçta infeksiyon etkeninin gelişmesi önlenmiş olur. (Şekil 2). Ortamda PABA yoğunluğunun artmasında olduğu gibi, kan, irin, nekrotik dokular, pürinler, timidin, metionin, serin varlığında da antiinfeksiyöz etki inhibe olur. İdranın pH'sı arttıkça etkinlik bu kez artar.



Şekil 2. Sulfonamid ve Trimetoprim Etki Mekanizması

Farmakokinetik:

Yerel etkililerin dışındaki sulfonamidlerin çoğu ağızdan alındıktan sonra %70-100 oranında mide ve daha çok ince barsakta olmak üzere sindirim yolunda oldukça tez emilir. Yarım saat içinde idrarla değişmemiş ya da asetillenmiş olarak çıkmaya başlar. Santral sinir sistemi, serebrospinal sıvı, plasenta, plevra, periton, snovya, oküler sıvıya ve fetusa geçer. Sütü de içine alan geniş bir dağılımı vardır. 2-4 saat dolayında kanda doruk düzeye erişir. Kısa etkililer %20, uzun etkililer %90 dolayında serum proteinlerine, özellikle albumine bağlanır. Etkin olan serbest kesimdir ve albumin içeriği düşük sıvılarda serbest etkin kesim daha yüksektir. Antiinfeksiyöz etkinlik 60-150 µg/ml kan düzeyi ile sağlanır. Rektal emilim yetersizdir. Karaciğerde para-amino gruplarının değişik oranlarda asetillenmesi ile etkinlikleri yiter. Uzun etkililer ayrıca glukronik asitle konjuge olurlar. Eriyebilenler başlıca glomerüler filtrasyon sonucu idrarla atılır. Uzun etki eylemlilerin tubular geri emilimleri daha çoktur. Atılan kesimin bir bölümü değişmemiş, bir bölümü de metabolitlerdir. Eriyebilirlik üstünlükleri nedeniyle damar yoluyla sodyum tuzları kullanılır. Fitalilsulfatiazol gibileri pek erimedikleri için az emilir ve geniş kapsamda feçesle atılır ve etkileri daha çok barsak florası üzerindedir. sulfatemokspiridazin gibi uzun etki eylem süreli tez emilmelerine ve geniş dağılımlarına karşın özellikle serbest kesimleri geç atılır, bu hem proteine bağlanma oranlarının yüksekliğinden hem de geri emilimlerinin fazlalığındandır. Böylelerinin ağırlıkları da çoktur. Sulfametoksazol gibi orta etki eylem süreli doz uygunluğu ve trimetoprim gibi droglarla eşliklerinin sağladığı üstünlükler dışında önemli bir özellikleri yoktur.

Kullanım alanı:

Yerel kullanım: Bir dönem oldukça sık kullanılmış olan toz ve merhemleri bugün artık gerek etkilerinin yetersizliğinden, gerekse alerjik etkilerinin sıklıkla ortaya çıkmasından, deri ve mukozaya pek uygulanmamaktadır. Konjoktivaya uygulamaya elverişli %30'luk sodyum sulfasetamid eriyiği, ya da %10'luk merhemi vardır. Mefenid asetat (para-amino metil benzen sulfonamid)'in %10'luk kremi yanıklarda kullanılır. Drog taşıyıcıdan üç saat dolayında ayrılır, emilir. Bu uygulamanın ağrıya yol açabileceği ve dirençli bakteri gelişmesini kolaylaştırabileceği unutulmamalıdır. Yanıkta kullanılan bir başka sulfonamid de gümüş sulfadiazindir. Bu, daha az ağrı yapar ve daha yavaş emilir. Daha çok barsak acrobik mikrobial florasını yönelik ve gene daha çok ameliyat öncesi barsak hazırlanmasında, günde 8-15 g. dolayında erimeyen biçimleri ağızdan yerel etki amacıyla kullanılır. Ülseratif kolitte, enteritte, inflamatuvar barsak hastalıklarında sulfasalazin gene yerel etki amacıyla yeğlenir.

Sistemik kullanım: Bu amaçla daha çok ağız, az sıklıkla da damar yolu kullanılır. Ağızdan erirililikleri yüksek ve atılımları tez olanlar yeğlenir. Daha önce tedavi görmemiş üriner sistem infeksiyonlarında sulfisoksazol gibi kısa etki eylem süreli bir sulfonamid ya da kısa etkililerden oluşmuş üçlü eşlik biçimleri (tripl sulfonamidler) yeğlenir; trisulfapirimidin buna bir örnektir. Doz, başlangıçta 2-4 g, sonra 4-6 saatte bir 0.5-1 g.'dır. Çocuklarda günde 150 mg./kg. uygulanır. Bu, doku ve idrarda etkin yüksek düzey sağlamada yeterlidir.

Genital kanalın, gözün, solunum yollarının klamidial infeksiyonlarında sistemik amaçla gene ağız yoluyla drog uygulanabilir.

Bakteriyel infeksiyonlarda da kullanım alanı vardır. Nokardiyasiste günde 6-8 g. sulfisoksazol ya da sulfadiazin seçilir. Beta hemditik streptokok, menengokok ve sigella infeksiyonlarında önceleri kullanılan sulfonamidlerin gelişen direnç nedeniyle kullanımları bugün oldukça kısıtlıdır.

Dermatitis herpetiformis'te sulfapiridin günde 2-4 g. ya da bir sulfon olan ve bugün kullanımı daha çok Lepra tedavisine kaymış olan dapson akla gelir.

Sinüzit, bronşit ve orta kulak iltihabı gibi infeksiyonlarda sulfonamidin trimetoprim eşliği yeğlenir.

Romatik ateş profilaksisinde sulfisoksazol ya da sulfadiazin'in penisilin alternatifi olarak hala yerleri vardır.

Klorokin'e dirençli falçiparum sıtmasında sulfadoksin ya da sulfadiazin kullanımında yerlerini korumaktadırlar.

Parenteral sulfonamid damardan ve daha çok sindirim yoluyla verilemediği durumlarda ya da menenjit gibi önemli klinik olgularda uygulanır. Suda %5 dekstrozu sulfonamidin sodyum tuzudur kullanılan.

İstenmeyen Etkiler:

Sulfonamid kullananların %5'inde alerjik ya da doğrudan ağılı etki ortaya çıkar. Uzun etki eylem süreli istenmeyen etkice daha zengindirler. Sık görülenler; ateş, deri döküntüleri, ışığa duyarlılık, ürtiker, bulantı, kusma, sürgün, yemek yeme isteminde azalma ve idrar yolları sorunlarıdır. Ayrıca stomatit, konjoktivit, artrit, eksofoliyatif dermatid, poliarteritis nodoza, Stevens-Johnson sendromu ve psikozlar da oldukça sıktır.

İdrarda çökmeden kaynaklanan kristalüri, hematüri, tıkanma gibi üriner sistem bozuklukları yapabilirler. Özellikle asetile türevleri asid ortamda suda az

erir ve çökebilirler. İyi eriyenlerde (sulfisoksazol ve trisulfapirimidin gibi) bu etki azdır. İdrar pH'sı alkali kılınırsa ve diürez yüksek tutulursa bu istenmeyen etki azaltılabilir. Önlem olarak günde 5-15 g. sodyum bikarbonat verilebilir. Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarı gereken droglardan sayılır sulfonamidler.

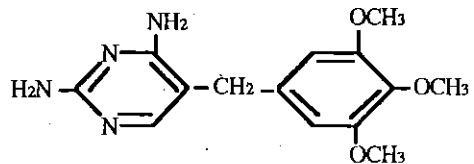
Sulfonamidlerin bu çökme özelliklerini metanamin bileşikleri artırır. Sulfonamidlerin hematopoetik sisteme ilişkin de bir dizi istenmeyen etkileri vardır. Hemolitik ya aplastik tipte anemi, granülositopeni, trombositopeni ve lökomoid tepkimeler bunlardan bazılarıdır. Eritrositlerinde glutation eksikliği olan, glukoz 6-fosfat dehidrogenaz yetmezliğindeki kişilerde hemolitik tepkimeler görülür. Doğuma yakın gebe sulfonamid kullanırsa yeni doğanda kernikterus görülme olasılığı artar. Tüm bunların dışında periferik nörit, mental/bozukluklar, hepatit, karaciğer nekrozu, akut sarı karaciğer atrofisi, yüksek dozdan hipoglisemi az sıklıkla da olsa görülebilen istenmeyen etkilerdir. Topikal kullanımının toplumun duyarlılaşmasına yol açma gibi bir sakıncası olduğunun bilinmesinde de yarar vardır. SGOT, SGPT, kolesterol ve alkali-fosfatı artırırken kan tiroksin düzeyini düşürür.

Direnç: Folik asidi hazır olarak dışardan alan, membranları folik aside geçirgen olan koliform bakteriler gibi organizmalar, ya da PABA sentezi yeterli olanlar sulfonamidlere doğal dirençlidirler. Kimi organizma da sulfonamidi parçalayan enzim salgılama yeteneği ile bu doğal dirence sahiptirler. Edinsel direnç ise duyarlı organizmaların PABA sentezini giderek artırmaları, dihidropteroat sintetaz'larının sulfonamide giderek ilgisinin azalması ya da hücre membranlarının sulfonamide geçirgenliğinin giderek azalması sonucu gelişir. Zaman içinde sorun olan da bu edinsel dirençtir. Sulfonamidlerarası çapraz direnç de unutulmaması gereken bir konudur.

Etkileşim: Sulfonamidler beraber kullanılırlarsa oral antikoagülanların, sulfanilüre hipoglisemiyen drogların ve hidantoin grubu drogların etkilerini artırır.

KO-TRİMOKSAZOL

Günümüzde sulfonamid olarak en çok kullanılan bir drog olduğu için kısaca ondan da söz etmek yerinde olur. Bu, aynı farmasötik biçim içinde sulfonamid ile trimetoprim eşliğidir (kombinasyon). Diaminoprimidin olan tri-



Şekil 3. Trimetoprimin yapısı

metoprim trimetoksibenzilprimidin yapısındadır (Şekil 3).

Eşlik için seçilen sulfametoksazol orta etki eylem süreli ve farmakokinetikçe trimetoprime yakınlık gösteren bir sulfonamiddir. Eşliğe katılım oranları 1/5'tir. Trimetoprim 1, sulfametoksazol 5 birimdir. 80 mg. trimetoprim, 400 mg. sulfametoksazol (ya da 160 mg trimetoprim, 800 mg. sulfametoksazol içeren tablet ve ampulleri yapılmaktadır. Bunlar, Bakton, Baktrim, Baktrol, Baktrid, Biotrin, Kemoprim, Ko-trimazin, Mikrosid, Septrin, Trimoks gibi spesiyalitelerdir. 0.09g. trimetoprim ile 0.410 g. sulfadiazin içeren başka eşlikler de Codiazin ya da Sulfatrim adı altında özelleştirilmiştir.

Ko-trimoksazol'un kullanıldığı yerleri ve dozlarını şöyle özetleyebiliriz: (Tablo 2).

İnfeksiyon	Ağızdan	Damardan	Süre
Üst üriner sistem inf.	1 tab. (2 dozda)	8-10 mg/kg/gün (4 dozda)	14 gün
Alt üriner sistem inf. Kadın Erkek	2 tab. (tek doz) 1 tab. (2 dozda)		10 gün
Prostatit	1 tab. (4 dozda)	10 mg/kg/gün (4 dozda)	10 gün
Gonore (üretit, servisit)	4 tab. (tek doz)		10 gün
Linfogranüloma ven.	1 tab. (2 dozda)		10 gün
Şankroid	1 tab. (2 dozda)		5 gün
Sindirim sist. Şigellosis	1 tab. (4 dozda)		14 gün
Enterik ateş	1 tab. (4 dozda)	10 mg/kg/gün (4 dozda)	5 gün
E.coli - Erişkin	1 tab. (2 dozda)	5-7 mg/kg/gün (4 dozda)	
Çocuk	5-7 mg/kg/gün süsp. (4 dozda)		
Solunum sist. Oditis media - Erişkin	1 k. tab.* (4 dozda)		7-10 gün
Çocuk	8-10 mg/kg/gün süsp. (4 dozda)		7-10 gün
Akut bronşit	1 k. tab.* (4 dozda)		7-10 gün
Pnömosistis k.pn.	2 tab. (4 dozda)	20 mg/kg/gün (4 dozda)	14 gün
Nokardiasis	1 tab. (4 dozda)	10-15 mg/kg/gün (4 dozda)	1 yıl

Tablo 2. Ko-trimoksazol'un Kullanım Alanları ve Dozları (* 80 mg trimetoprim, 400 mg. sulfametoksazol içeren tablet, işaretler bunun iki misli dozda olanlardır).

Ko-trimoksazol içerdiği sulfonamidin önce belirttiğimiz etkisine ek olarak trimetoprimin dihidrofolat reduktoz inhibisyonu ile yaptığı etki ile iki aşamada folat metabolizmasını bozar (şekil 2).

Ko-trimoksazolun farmakokinetiği sulfonamidlere benzer. İstenmeyen etkileri de gene içerdiği sulfonamide bağlı olmak üzere daha az sıklıkla ve daha hafif olmak üzere sulfonamidlerin istenmeyen etkileri bölümünde değindiklerimizdir. Bunların dışında içerdiği trimetoprimden kaynaklanan, antifolat etki sonucu görülebilen megaloblastik anemi, lökopeni, granülositopeni önde gelen bir istenmeyen etkidir. Bu, hastaya günde 6-8 mg. folinik asid vermekle önlenebilmektedir. AIDS'li ve pnömasistis karini pnömonili hastalar istenmeyen bu etkilere daha da açıktırlar.

Ko-trimoksazol teratojen olabilecekleri için gebeye, 2 aylıktan küçük bebeğe, süte de geçtiğinden emzikliye verilmemelidir. A grubu beta-hemolitik streptokok farenjit ve tonsillitinde geç etkililiğinden ötürü romatik ateş ve akut glomerulofenrit gibi immunolojik komplikasyonlar yapabilirler, dikkatli olmalıdır.

Öte yandan warfarin, difenilhidantoin tolbutamid ve klorpropamid gibi drogların etkilerini artırabileceklerinden birlikte kullanımlarından kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR:

- Avery, G.S.: Drug Treatment, Second ed., Churchill Livingstone, 1980.
- Clark, W.G., Bratner, D.C., Johnson, A.R.: Goth's Medical Pharmacology, Twelfth ed., The C.V. Mosby Comp., 1988.
- Foltzer, M.A., Reese, R.E.: Trimethoprim-sulfamethoxazole and other sulfonamides, The Medical Clinics of North America, Vol.71, No.6, 1987.
- Garrod, L.P., Lambert, H.P., O'Grady, F.: Antibiotic and Chemotherapy, Fifth ed., Churchill Livingstone, 1981.
- Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W., Murad, F.: The Pharmacological Basis of Therapeutic, Seventh ed., Mac Millan Pub., 1985.
- Güven, K.C.: İlaç İndeksi, Final Ofset, 1980.

- Katzung, B.G.: Basic and Clinical Pharmacology, Fourth ed., a Lange Medical Book, 1989.
- Reynolds, J., E., F.: Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Twenty-ninth ed., The Pharmaceutical Press, 1989.